

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2020

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 № 123

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

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

г. Саранск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вялкова 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

Переноска 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

Ченурная 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. 65

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

1.2020

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 A.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchero Yu.L., 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

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

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЧ77-56436 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 № 123

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Османов И.М., Миронова А.К., Заплатников А.Л.
Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в московском здравоохранении

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Волынец Г.В., Никитин А.В.
Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина

Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С.
Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей

Летифов Г.М., Бойко Н.В., Летинова Н.Г.
Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей

Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н.
Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ковтун О.П., Плаксина А.Н., Макутина В.А., Анкудинов Н.О., Зильбер Н.А., Лимановская О.В., Синотова С.Л.
Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

Балашова Е.А., Мазур Л.И., Тезиков Ю.В., Липатов И.С.
Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей

Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н.
Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы

Чижевская И.Д., Беляева Л.М.
Состояние органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани

Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семячкина А.Н., Харабадзе М.Н.
Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани

Леонтьева Е.В., Савенкова Н.Д.
Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии C1–5 хронической болезни почек

Харченко Г.А., Кимирилова О.Г.
Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в Астраханской области в период 2013–2019 гг.

Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.
Роль педиатров в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей

EDITORIAL

- 5 Osmanov I.M., Mironova A.K., Zaplatnikov A.L.
Modern approaches to improving the quality of medical care for premature children in Moscow health care

LITERATURE REVIEW

- 11 Volynets G.V., Nikitin A.V.
Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency
- 22 Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S.
Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis
- 30 Letifov G.M., Boiko N.V., Letifova N.G.
Psychosomatic comorbid conditions in children with enuresis
- 37 Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N.
Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection

ORIGINAL ARTICLES

- 45 Kovtun O.P., Plaxina A.N., Makutina V.A., Ankudinov N.O., Zilber N.A., Limanovskaya O.V., Sinotova S.L.
Information-analytical assessment systems for perinatal outcomes and children's health status born by assisted reproductive technologies
- 51 Balashova E.A., Mazur L.I., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S.
The impact of iron deficiency correction in pregnant women on the perinatal period and children's health status
- 59 Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N.
Optimizing assessment of risk factors for severe bronchial asthma
- 65 Chyzhevskaya I.D., Belyaeva L.M.
The state of the digestive system in children with systemic connective tissue diseases
- 71 Yurieva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Sukhorukov V.S., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N.
Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia
- 77 Leonteva E.V., Savenkova N.D.
Research of the level of erythropoietin and hypoxia-inducible factor 1-alpha in the blood of children and adolescents with anemia at stage C1–5 of chronic kidney disease
- 86 Kharchenko G.A., Kimirilova O.G.
Clinical and epidemiological characteristics of measles in the Astrakhan region in 2013–2019
- 94 Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A.
The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children

ДИСКУССИЯ

- Панфилова В.Н.*
Размышления педиатра о вскармливании младенцев
- Блохин Б.М., Никифоров В.В.*
Научная рецензия клинических исследований: важна ли объективность?

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Зубкова К.А., Гордеева О.Б., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Журкова Н.В., Сдвигова Н.А., Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А.*
Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции
- Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К., Павлов П.В., Захарова М.Л., Бреусенко Д.В.*
CHARGE-синдром

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Миронова А.К., Пыков М.И., Ватолин К.В., Османов И.М.*
Комплексный подход катamnестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Конищев Д.В., Еловиков А.М., Иванов А.И., Шабунин Д.В.*
Результаты применения спрея морской воды с экстрактом бурых водорослей в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Азовский Д.К., Лекманов А.У., Пилюттик С.Ф.*
«Острая кожная недостаточность» — термин, который необоснованно потерял

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

- Моргошия Т.Ш., Мархулия Х.М., Сыроеждин Н.А., Балашова Е.Д., Беляева Д.О., Инкин А.В.*
Академик Г.Н. Сперанский (1873–1969) и Московская школа педиатров.
К 50-летию со дня смерти ученого

DISCUSSION

- 100 *Panfilova V.N.*
Pediatrician's thoughts about infant feeding
- 105 *Blokhin B.M., Nikiforov V.V.*
Scientific critical review of clinical trials: is the objectivity important?

CLINICAL CASES

- 110 *Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zubkova K.Z., Gordeeva O.B., Derevnina Yu.V., Zharova O.P., Zhurkova N.V., Sdvigova N.A., Tepaev R.F., Lastovka V.A.*
Thrombotic complications in patients with congenital heart defects after cardiac surgery
- 116 *Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Gorkina O.K., Pavlov P.V., Zaharova M.L., Breusenko D.V.*
CHARGE syndrome

EXPERIENCE EXCHANGE

- 122 *Mironova A.K., Pykov M.I., Vatolin K.V., Osmanov I.M.*
Integrated approach of follow-up observation of children under 3 years old born with very low and extremely low body weight
- 128 *Konischev D.V., Elovikov A.M., Ivanov A.I., Shabunin D.V.*
Results of use of seawater spray with brown algae extract in the early postoperative period in children after adenotomy

FOR A PRACTITIONER

- 133 *Azovskiy D.K., Lekmanov A.U., Pilyutik S.F.*
«Acute skin failure», unreasonably lost term

HISTORY OF PEDIATRICS

- 138 *Morgoshiya T.Sh., Markhuliya Kh.M., Syroezhin N.A., Balashova E.D., Belyaeva D.O., Inkin A.V.*
Academician G.N. Speransky (1873–1969) and Moscow School of Pediatricians.
In mark of 50th anniversary of the scientist death day

Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в московском здравоохранении

И.М. Османов¹, А.К. Миронова¹, А.Л. Заплатников²

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

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

Modern approaches to improving the quality of medical care for premature children in Moscow Health Care

I.M. Osmanov¹, A.K. Mironova¹, A.L. Zaplatnikov²

¹Bashlayeva Children's City Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Статья посвящена проблеме выхаживания и дальнейшего мониторинга состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Представлены данные международной статистики и семилетнего опыта работы Центра восстановительного лечения для детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, основанного на базе крупной многопрофильной детской больницы, в наблюдении пациентов данной группы. Особое внимание обращено на перспективы совершенствования оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, глубоконедоношенный ребенок, дети, родившиеся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Для цитирования: Османов И.М., Миронова А.К., Заплатников А.Л. Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в московском здравоохранении. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-5-10

This article is devoted to the issue of nursing and further monitoring of children born with very low and extremely low body weight. The article presents the data of international statistics and seven-year experience of the Rehabilitation Center for children born with very low and extremely low body weight, based on a large multidisciplinary children's hospital. The authors pay particular attention to improvement of medical care of children born with very low and extremely low body weight.

Key words: premature baby, deeply premature baby, children born with low and extremely low body weight.

For citation: Osmanov I.M., Mironova A.K., Zaplatnikov A.L. Modern approaches to improving the quality of medical care for premature children in Moscow Health Care. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-5-10

Одна из актуальнейших проблема в современной медицине, имеющая глобальный характер, — проблема преждевременных родов. Рождение детей раньше срока наблюдается повсеместно, как в экономически развитых странах (частота 9%), так и в странах с низким экономическим уровнем (частота 12%) [1, 2]. Отмечено, что за последние 20 лет в большинстве (в 63 из 65) стран, включенных в систему международного мониторинга, имеется тенденция к росту числа преждевременных родов. Среди причин этого обсуждают увеличение среднего воз-

раста женщин к моменту наступления беременности и возрастание у них частоты хронических заболеваний, широкое использование экстракорпорального оплодотворения, ведущего к увеличению числа многоплодных беременностей, пролонгирование патологической беременности и др. [1, 3–5]. По данным Н. Blencowe и соавт. [5], S. Cousens и соавт. [1], L. Liu и соавт. [2], ежегодно в мире 120 млн детей рождаются доношенными (89,3% среди всех новорожденных). При этом почти 5 млн из них имеют низкую массу тела при рождении. Около 12,6 млн (9%) детей рождаются на 32–36,9-й неделе гестации [1, 2, 5, 6]. Дети из этих групп имеют хороший прогноз и достаточно быстро догоняют по развитию своих сверстников. На 28–31,9-й неделе гестации рождаются 1,6 млн (1,2%) детей. У них впоследствии может отмечаться умеренная степень дезадаптации (проблемы поведения, обучения). Более 780 тыс. (0,5%) детей рождаются раньше 28-й недели гестации, что служит риском развития умеренной/тяжелой дезадаптации и инвалидизации в будущем [1, 3–5, 7]. Особо следует подчеркнуть: достоверно установлено, что выживание недоношенных детей

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой
Миронова Алена Константиновна — к.м.н., зав. центром восстановительного лечения детей до 3 лет Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-7864-5090
e-mail: lyona_85@mail.ru

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой неонатологии, профессор кафедры педиатрии им. академика Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

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

зависит от экономического уровня страны. Так, если в экономически развитых странах смертность глубоконедоношенных детей не превышает 10%, то в странах с низким уровнем экономики более 90% детей, рожденных до 32-й недели гестации, умирают в течение первых нескольких дней жизни [5].

В Российской Федерации в 2017 г., по данным Роскомстата, удельный вес недоношенных среди всех детей, рожденных за указанный период, составил 5,6%. При этом особую актуальность имеют вопросы оказания медицинской помощи детям, рожденным на сроке гестации 22–28 нед с массой тела менее 1000 г [7]. Это обусловлено в первую очередь внедрением в нашей стране новых критериев живорожденности, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и законодательно оформленных в приказе Министерства здравоохранения и социального развития России от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» [3]. При этом внедрение в повседневную отечественную практику современных технологий неонатальной реанимации позволило существенно повысить выживаемость детей, родившихся с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). В процессе модернизации здравоохранения в Российской Федерации созданы новые перинатальные центры, детские стационары оснащены современным медицинским оборудованием, отвечающим международным стандартам, ведутся непрерывная подготовка и совершенствование специалистов, что позволяет с успехом выхаживать детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ [4, 8, 9]. Показано, что в целом эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий зависит не только от качественно проведенной терапии в неонатальном периоде, но и от четко выстроенной преемственности оказания медицинской помощи на всех этапах лечения, выхаживания и восстановления здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ [10].

В настоящее время по-прежнему существует значительный разрыв между высокими технологиями выхаживания недоношенных детей в специализированных стационарах, последующим наблюдением и реабилитацией их в амбулаторно-поликлинической сети [9]. Отсутствие преемственности и единого научно обоснованного подхода к ведению таких пациентов зачастую служит причиной назначения диаметрально противоположных схем лечения и реабилитации. Гипердиагностика и неоправданно активная терапия оборачиваются полипрагмзией, а выжидательная тактика, наоборот, приводит к столь позднему началу лечения, что оптимальные сроки для эффективного восстановления функций оказываются упущены [4, 9–11].

Следует отметить, что к моменту окончания стационарного лечения глубоконедоношенный

ребенок имеет в среднем от 4,1 до 5,5 заболеваний и относится ко II–V группам здоровья. Почти 68% таких детей формируют III группу здоровья, характеризующуюся наличием хронической компенсированной патологии [9]. К 3 годам жизни инвалидность у глубоконедоношенных детей, по данным разных авторов, составляет 12–40%, что в 22 раза выше, чем у доношенных. Установлено также, что у детей с ЭНМТ при рождении инвалидизирующие расстройства отмечаются в 1,7 раза чаще, чем у детей с ОНМТ [4, 9]. Все это определяет необходимость продолжения восстановительного лечения в амбулаторно-поликлинических условиях, однако до настоящего времени взгляды на сроки и объем проводимой терапии на этом этапе наблюдения не разработаны или противоречивы. Так, в литературе широко представлены методики реабилитации и алгоритмы лечения недоношенных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы (ЦНС) в условиях стационара [4, 9] и нет единого мнения по необходимым объемам и срокам начала восстановительного лечения в амбулаторных условиях [11]. В связи с этим было принято решение о необходимости организации эффективной системы оказания медицинской помощи детям, рожденным с ОНМТ и с ЭНМТ, на третьем этапе наблюдения.

В рамках модернизации московского здравоохранения на базе нескольких многопрофильных детских больниц для указанной категории пациентов были созданы центры восстановительного лечения (Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы №724 от 11.08.2011 г. «О создании центров восстановительного лечения для детей от 0 до 3 лет жизни, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ») [12]. В соответствии с этим приказом в 2012 г. на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой Департамента Здравоохранения г. Москвы (одна из крупнейших многопрофильных детских больниц Москвы) был организован Центр восстановительного лечения для детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Основная задача, которая была поставлена перед Центром — оказание высококвалифицированной медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в условиях амбулаторного наблюдения (третий этап). Центр восстановительного лечения дополнил неонатальный комплекс больницы, который включает отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделение патологии новорожденных и отделение для недоношенных детей. Такая модель организации медицинской помощи новорожденным позволяет сохранять междисциплинарный подход и четкую преемственность не только между указанными отделениями, но и другими структурными подразделениями больницы (нейрохирургическим, кардиологическим, уроandroлогическим, нефрологическим, неврологическим, офтальмологическим,

лучевой диагностики, лабораторным, функциональной диагностики и др.) при ведении пациентов данной группы [13].

При разработке основных положений об оказании медицинской помощи в Центре восстановительного лечения детям, рожденным с ОНМТ и с ЭНМТ, было принято решение о целесообразности комплексной оценки состояния здоровья ребенка с привлечением специалистов (неонатолог, невролог, офтальмолог и других в случае клинических показаний) для формирования персонифицированной дорожной карты лечения и реабилитации. В каждом конкретном случае составлялась индивидуальная программа обследования и лечения, основанная на данных об имеющихся у пациента заболеваниях и/или функциональных нарушениях, и результатах проведенного ранее обследования и лечения. При этом план лечебно-реабилитационных мероприятий обязательно учитывал анатомо-физиологические особенности недоношенного. Основными критериями эффективности проводимой терапии было принято считать купирование/уменьшение патологических изменений, нормализацию темпов физического, психического и моторного развития, а также приближение скорректированного возраста к фактическому за минимально возможное время. Далее представлены некоторые итоги работы Центра восстановительного лечения Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой для детей от 0 до 3 лет жизни, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

Всего в Центре восстановительного лечения в 2012–2019 гг. наблюдался 2341 ребенок, родившийся с ОНМТ или ЭНМТ. В большинстве случаев дети поступали под наблюдение в возрасте 3–4 мес. Комплексный анализ состояния их здоровья, проведенный при постановке на учет в Центр восстановительного лечения, показал высокий уровень сочетанной патологии (в среднем не менее 3 заболеваний у каждого ребенка). При этом практически во всех случаях были отмечены изменения системы кровообращения, ЦНС и органов зрения (табл. 1). Среди гематологических заболеваний преобладала поздняя анемия недоношенных, которая во всех случаях была представлена легкой формой. При уточнении причин развития поздней анемии недоношенных удалось выяснить, что в 85% случаев родители самостоятельно прекращали прием препаратов железа, а в 15% имелась неадекватная ферротерапия (низкие дозы препарата из-за неправильного расчета или отсутствия необходимого повышения дозы при увеличении массы тела ребенка). Своевременная коррекция режима дозирования препаратов железа и строгое выполнение полученных рекомендаций по лечению позволили во всех случаях купировать позднюю анемию недоношенных. У 10% детей выявляли легкую транзиторную нейтропению, которая не требовала коррекции.

Среди доминирующих патологических состояний в структуре заболеваемости у глубоко недоношенных детей особое место занимают поражения ЦНС, нередко определяющие неблагоприятный исход и высокий инвалидизирующий уровень. Перинатальные поражения ЦНС при поступлении под наблюдение в Центр восстановительного лечения имелись у 94% детей (см. табл. 1). При этом внутрижелудочковые кровоизлияния были у 45% детей (I степени – у 21%, II степени – у 14%, III–IV степени – у 10%). В 49% случаях выявляли ветрикуломегалию, в 35% – перивентрикулярную лейкомаляцию. Реализация индивидуальных лечебно-реабилитационных программ в течение первого года наблюдения позволила купировать неврологическую симптоматику у 56% детей. В единичных случаях (1,7%) отсутствие эффекта от консервативной терапии и прогрессирование гидроцефалии определило необходимость в нейрохирургическом лечении.

Серьезная проблема для глубоко недоношенных детей – поражение зрительных анализаторов. Ретинопатия недоношенных имела в 92% случаев (см. табл. 1). При этом за счет своевременного оказания высокотехнологичной медицинской помощи к 3 годам инвалидность развилась менее чем у 1% детей. Миопия, гиперметропия и косоглазие отмечались у 23% детей. Бронхолегочную дисплазию выявляли у 29% детей.

Нарушения органов пищеварения у детей, рожденных с ОНМТ или ЭНМТ, были выявлены

Таблица 1. Структура заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в динамике по данным Центра восстановительного лечения (2012–2019 гг., n=2341), %

Table 1. The structure of morbidity of children born with very low and extremely low weight in the dynamics according to recovery center data (2012–2019, n=2341), %

Нозологическая группа	Возраст детей	
	0–4 мес	1 год
Заболевания крови	99	4
Заболевания ЦНС	94	38
Заболевания глаз	92	48
Заболевания бронхолегочной системы	69	53
Заболевания желудочно-кишечного тракта	52	20
Заболевания почек	18	7
Болезни костно-мышечной системы	16	4
Аллергические заболевания	12	10
Болезни эндокринной системы	9	5
Врожденные пороки развития	8	8

Примечание. ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ЦНС – центральная нервная система.

в 52% случаях (см. табл.1). При этом в 77% случаях имелись нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (срыгивания, запор, неинфекционная диарея и их сочетание). В первые месяцы жизни часто наблюдались срыгивания, а также нарушения дефекации в виде задержки стула, более выраженные у детей с ЭНМТ при рождении. Установлено, что у каждого шестого ребенка, находившегося на искусственном вскармливании, и у каждого четвертого, получавшего грудное молоко, имелись клинические и лабораторные признаки транзиторной дисахаридазной недостаточности. Адекватная коррекция выявленных нарушений пищеварения позволила у большинства пациентов купировать патологические проявления. Среди других нарушений состояния здоровья у детей, рожденных с ОНМТ или с ЭНМТ, значительно реже выявляли патологию почек (у 18%), органов костно-мышечной системы (у 16%), аллергические (у 12%) и эндокринные (у 9%) заболевания.

При разработке индивидуальных программ восстановительного лечения детей особое внимание уделялось вопросам иммунопрофилактики инфекционных заболеваний. Так, с 2015 г. в Центре восстановительного лечения в осенне-зимний период проводится иммунизация детей против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Были иммунизированы 159 детей, из них 75 с бронхолегочной дисплазией, 30 — с врожденными пороками сердца и 54 — с другими факторами риска; 70% детей получили не менее 3 доз препарата в регламентированные сроки. Установлено, что среди иммунизированных детей не было случаев госпитализации, обусловленных тяжелыми формами бронхолита. Кроме того, показано, что применение паливизумаба позволило достоверно снизить частоту рецидивов бронхолегочной дисплазии ($p < 0,05$). Особо следует отметить хорошую переносимость и безопасность препарата.

Выборочный анализ вакцинального статуса 100 глубоконедоношенных детей (50 — с ОНМТ и 50 — с ЭНМТ) показал существенные недостатки по охвату прививками. Так, ни один из наблюдавшихся детей, рожденных с ЭНМТ, не был вакцинирован на 1-м году жизни и только 38% начали прививаться на 2-м году жизни. Несколько лучше выглядит ситуация с недоношенными с ОНМТ при рождении — плановые прививки по индивидуальному календарю были начаты после 6 мес жизни у 80% детей (вакцинация против гепатита В). В то же время против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита на 1-м году жизни (в возрасте 6 мес и старше) начали вакцинироваться только 24% детей. Особую тревогу, учитывая особенности современной эпидемиологической ситуации по кори, вызывает крайне низкий уровень охвата прививками против этой инфекции. Так, в возрасте от 1 до 2 лет

противокоревая вакцинация была проведена только у 30% детей с ОНМТ. Особо катастрофичным в этом возрастном интервале выглядит охват прививками против кори детей с ЭНМТ — 8%.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости активного внедрения в отечественную практику согласованных рекомендаций по вакцинации недоношенных детей. При этом плановые прививки должны проводиться при достижении стабильного состояния ребенка и в отсутствие у него острых заболеваний, в соответствии с паспортным (постнатальным) возрастом, согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации по обычным схемам и в стандартных дозировках. Разработка персонализированного календаря вакцинации с использованием современных комбинированных вакцин, снижающих инъекционную нагрузку и обладающих высоким профилем безопасности и иммуногенности, является приоритетной задачей в сфере защиты от инфекционных заболеваний детей, родившихся преждевременно.

Анализ 3-летнего проспективного наблюдения за состоянием здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, для которых в Центре восстановительного лечения были индивидуально разработаны и реализованы лечебно-реабилитационные программы, показал высокую эффективность проводимой работы. Так, установлено, что благодаря профилактическим, лечебным и восстановительным мероприятиям положительная динамика в состоянии здоровья отмечена у 78% детей (табл. 2). При этом в 18% случаев достигнуто полное купирование патологических изменений. Отсутствие эффекта и отрицательная динамика отмечены у 4% детей (паци-

Таблица 2. Исходы заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в течение наблюдаемого периода (от 0 до 3 лет) по данным Центра восстановительного лечения (2012–2019; $n=2341$)

Table 2. Outcomes of diseases in children born with very low and extremely low body weight during the observed period (from 0 to 3 years) according to recovery center data (2012–2019, $n=2341$)

Исход	Число детей	
	абс.	%
Выздоровление	421	18
С улучшением	1405	60
Без отрицательной динамики	47	2
С ухудшением	47	2
Направлены в другие учреждения	70	3
Смерть	—	—
Инвалидность	351	15
Всего	2341	100

Примечание. ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.

енты с тяжелыми врожденными пороками развития, генетическими синдромами и грубыми органическими поражениями ЦНС). Особо следует отметить, что несмотря на достигнутый позитивный результат, 15% наблюдаемых детей к 3 годам имели инвалидность. В структуре причин, приводящих к инвалидности, преобладают поражения нервной системы (51%). Значительно реже встречаются бронхолегочная дисплазия (19%), заболевания органов зрения (14%), врожденные пороки развития (5%) и другие заболевания (11%). Представленная структура причин инвалидизации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, сопоставима с данными экономически развитых стран [7].

Таким образом, 8-летний опыт работы Центра восстановительного лечения Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой позволяет констатировать, что создание на базе крупных многопрофильных больниц центров восстановительного лечения для детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, — весьма эффективное организационное решение в плане повышения качества оказания медицинской

помощи недоношенным детям и снижения младенческой смертности. Кроме того, совершенно очевидно, что динамическое наблюдение и реабилитационно-коррекционное лечение детей указанной группы на базе крупных многопрофильных стационаров позволяет уменьшить частоту развития прогрессирующих хронических заболеваний, в том числе инвалидизирующих состояний.

Вместе с тем существует необходимость дальнейшей разработки и утверждения стандартов оказания медицинской помощи больным данной категории. Эти стандарты будут включать четкие критерии мониторингирования основных показателей функционального состояния органов и систем, целенаправленные методы коррекционной терапии и реабилитации, преемственность между Центром восстановительного лечения и поликлиниками. Все это, безусловно, позволит сохранить и укрепить такую же позитивную тенденцию улучшения состояния здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, и в более старших возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., Steinhardt L. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *The Lancet* 2011; 377(9774): 1319–1330. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62310-0
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379(9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1
3. Суханова Л.П. Исходы и перинатальные потери при новых критериях рождения. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2013. URL: <http://vestnik.mednet.ru> [Sukhanova L.P. Pregnancy outcomes and perinatal losses with new birth criteria. *Elektronnyi nauchnyi zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»* 2013. URL: <http://vestnik.mednet.ru> [in Russ.]]
4. Архипова М.Ю., Захарова С.Ю. Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(1): 32–36 [Arkhipova N.Yu., Zakharova S.Yu. Assessment of the health status of premature babies. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics] 2016; 61(1): 32–36 [in Russ.]]. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-32-36
5. Blencowe H., Cousens S., Mullany L.C., Lee A.C., Kerber K., Wall S. Clean birth and postnatal care practices to reduce neonatal deaths from sepsis and tetanus: a systematic review and Delphi estimation of mortality effect. *BMC Public Health* 2011; 11(3): 64–75. DOI:10.1186/1471-2458-11-S3-S11
6. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2018; 25–26.
7. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
8. Дмитриев А.В., Блохова Е.Э., Гудков Р.А., Федина Н.В. Особенности развития и формирования сочетанной патологии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2015; 4: 91–96. [Dmitriev A.V., Blokhova E.E., Gudkov R.A., Fedina N.V. Features of development and formation of combined pathology in children of the first year of life born with very low and extremely low body weight. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* 2015; 4: 91–96. [in Russ.]]
9. Мерзлова Н.Б., Курносоев Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Фундаментальные исследования 2013; 3(1): 121–125. [Merzlova N.B., Kurnosov Yu. V., Vinokurova L. N., Baturin V.I. Catamnesis of children born with very low and extremely low body weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 3(1): 121–125. [in Russ.]]
10. Валиulina А.А., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины 2013; 8(1): 34–41. [Valiulina A.A., Akhmadeeva E.N., Kryvkina N.N. Problems and prospects of successful nursing and rehabilitation of the children who were born with low and extremely low body weight. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 8(1): 34–41. [in Russ.]]
11. Лебедева О.В., Полянина Э.З., Кирилочев О.К., Каширская Е.И. Абилизация глубоконедоношенных новорожденных: значение и перспективы развития. Астраханский медицинский журнал 2019; 1(14): 17–27. [Lebedeva O.V., Polyagina E.H.Z., Kirilochev O.K., Kashirskaya E.I. Abilitation of very premature newborns: significance and prospects for development. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* 2019; 1(14): 17–27 [in Russ.]] DOI: 10.17021/2019.14.1.17.27
12. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 11.08.2011 №724 «Об организации центров восстановительного лечения детей до 3 лет жизни в стационар-

ных лечебно-профилактических учреждениях» (вместе с «Примерным положением о центре восстановительного лечения детей до 3 лет жизни»). [Order of the Moscow Department of Healthcare of 11.08.2011 No. 724 "About the organization of the centers of recovery treatment of children up to 3 years of life in stationary treatment and prevention facilities". [in Russ.]] <http://moscow-portal.info/2011/08/11/a23908.htm>

13. Миронова А.К., Османов И.М., Полунина Н.В., Полунин В.С., Майкова И.Д., Бесчетнова Е.Б. Роль центров восстановительного лечения детей от 0 до 3 лет, родив-

шихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в совершенствовании медицинской помощи недоношенным детям. Российский медицинский журнал 2019; 25(2): 92–95. [Mironova A.K., Osmanov I.M., Polunina N.V., Polunin V.S., Majkova I.D., Beschetnova E.B. The role of rehabilitation centers for children from 0 to 3 years old born with very low and extremely low body weight in improving medical care for premature babies. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 2019; 25(2): 92–95. [in Russ.]] DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-2-92-95

Поступила: 29.12.19

Received on: 2019.12.29

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.

Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина

Г.В. Волюнец, А.В. Никитин

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

Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency

G.V. Volynets, A.V. Nikitin

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

Дефицит альфа-1-антитрипсина представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением печени у детей и взрослых, а также заболеванием легких, обусловленным снижением соответствующего содержания белка в сыворотке вследствие мутаций в гене *PI* (proteinase inhibitor). Большинство заболеваний печени связано с гомозиготной мутацией по аллелю Z. У детей с генотипом *PI*ZZ* клинические проявления заболевания печени могут сильно варьировать. В неонатальном периоде заболевание печени обычно носит холестатический характер и сопровождается длительной холестатической желтухой, кожным зудом, определить который объективно можно лишь в более старшем возрасте (после 6 мес), снижением аппетита и отставанием в прибавке массы тела, гепато- и спленомегалией. В статье представлен обзор патофизиологии поражения печени при дефиците альфа-1-антитрипсина у детей. Изложены рекомендации по ведению детей с подозрением и подтвержденным дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Ключевые слова: дети, дефицит альфа-1-антитрипсина, патофизиология поражения печени, холестаз, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома.

Для цитирования: Волюнец Г.В., Никитин А.В. Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(1): 11–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21

Alpha-1-antitrypsin deficiency is an autosomal recessive disease characterized by both liver damage and lung disease in children and adults because of a decrease in the serum protein content due to the mutations in the *PI* (proteinase inhibitor) gene. The majority of liver diseases are associated with a homozygous mutation of the Z allele. There are many variations of clinical manifestations of the liver disease in children with the *PI*ZZ* genotype. In the neonatal period, liver disease is usually cholestatic; and it is accompanied by a prolonged cholestatic jaundice, skin itching, which can be determined only later (after 6 months), decreased appetite and bad weight gain, hepato- and splenomegaly.

The article describes the pathophysiology of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. The authors provide their recommendations for the management of children with suspected and confirmed alpha-1-antitrypsin deficiency.

Key words: children, alpha-1-antitrypsin deficiency, pathophysiology of liver damage, cholestasis, fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

For citation: Volynets G.V., Nikitin A.V. Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(1): 11–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21

Пятьдесят пять лет назад С.В. Laurell и S. Eriksson впервые описали взаимосвязь между низким уровнем белка альфа-1-антитрипсина и эмфиземой легких с ранним началом и признали, что это состояние было наследственным [1]. Дефицит альфа-1-антитрипсина, который, по оценкам, поражает 1 из 1500 человек [2], – единственный известный генетически детерминированный фактор риска развития хронической обструктивной болезни

легких и причина почти 3% всех случаев этого заболевания [3].

Классический дефицит альфа-1-антитрипсина представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением печени, а также легких у детей и взрослых, что обусловлено снижением содержания соответствующего белка в сыворотке вследствие мутаций в гене *SERPINA1* (serpin peptidase inhibitor, clade A), или *PI* (proteinase inhibitor), расположенном на хромосоме 14, в регионе 14q32.13.

Основное место синтеза альфа-1-антитрипсина – печень, хотя этот белок также вырабатывается в энтероцитах и некоторых мононуклеарных лейкоцитах. Физиологическая роль альфа-1-антитрипсина заключается в ингибировании нейтрофильных протеаз во время воспалительного ответа и фагоцитоза, направленного против микроорганизмов [4]. Однако показано, что альфа-1-антитрипсин, вероятно, имеет

© Коллектив авторов, 2019

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

volynets_g@mail.ru; volynetsgv@gmail.com

Никитин Артем Вячеславович – к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры гастроэнтерологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8837-9243

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

и другие функции в иммунном ответе, в частности ингибирует эластазу [5] и защищает таким образом ткани от протеолитического действия указанного фермента [6, 7].

Дефицит альфа-1-антитрипсина — наиболее частое из генетически детерминированных заболеваний печени у детей [2]. Спектр клинических проявлений варьирует от длительной желтухи и повышения уровня цитолитической активности до хронического гепатита и цирроза [8]. Признаки поражения печени чаще возникают у новорожденных, поскольку у них клетки печени менее способны расщеплять мутантный альфа-1-антитрипсин [9].

Полиморфизм гена *PI*. Ген *PI*, кодирующий альфа-1-антитрипсин, также известен как ингибитор альфа-протеиназы [8, 10]. Последняя представляет собой белок, играющий защитную роль в легких путем ингибирования протеолитических ферментов, особенно нейтрофильной эластазы, которая высвобождается в ответ на воспаление. При недостаточном уровне альфа-протеиназы баланс протеазы—антипротеазы изменяется, и неингибированная нейтрофильная эластаза может привести к прогрессирующей эмфиземе легких [9, 11].

Ген *PI* высоко полиморфен: известно более 500 его аллельных вариантов, из которых около 30 имеют клиническое значение [12]. Наиболее часто встречаемые генотипы образованы комбинациями PIM-, PIS- и PIZ- аллелей: PIMM, PIMS, PISS, PIMZ, PISZ и PIZZ. Аллели гена *PI*, которые обуславливают снижение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, называют дефицитными, из них наиболее часто встречаются варианты S и Z [13]. Следствием полиморфизма гена *PI* являются разнообразные механизмы развития недостаточности альфа-1-антитрипсина в крови и различия его функциональной активности [14]. Нормальный белок альфа-1-антитрипсин обозначается буквой «М», аномальный белок — буквой «Z».

Лица, у которых уровень альфа-1-антитрипсина в крови соответствует норме, гомозиготны (PI*MM) по нормальному («дикому») аллелю М, пациенты с тяжелым дефицитом альфа-1-антитрипсина гомозиготны по аллелю Z (PI*ZZ). Кроме того, к более низкому содержанию этого белка в крови приводит наличие аллеля S [11, 15]. В то время как PI*ZZ служит основным генотипом, ведущим к заболеванию печени, аллель S не связан с заболеванием печени, за исключением случаев, когда он сочетается с аллелем Z [16].

Лица со сниженным уровнем альфа-1-антитрипсина могут иметь гетерозиготный генотип S, Z или компаунд-гетерозиготность MZ, что обуславливает повышенный риск поражения легких, в частности у курильщиков [17]. У людей с генотипом PI*ZZ образующийся аномальный белок альфа-1-антитрипсин накапливается в эндоплазматиче-

ском ретикулуме гепатоцитов и значительная его часть (приблизительно 85%) задерживается в печени, а не секретируется в кровоток; это может привести к повреждению печени, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [4, 10, 11, 18–20]. У лиц с «нулевыми» мутациями альфа-1-антитрипсин не продуцируется [9, 15]. Низкий уровень этого белка в сыворотке крови делает легкие уязвимыми к воспалительным повреждениям от неингибированных протеаз нейтрофилов [4].

Болезнь печени должна быть исключена даже у пациентов с гетерозиготными мутациями гена *PI*. Хотя кратковременное повышение уровня сывороточных трансаминаз было описано у небольшого числа новорожденных с PI*MZ, клинически значимые проблемы со здоровьем в детском возрасте у этих пациентов не проявляются; однако исследования у взрослых показали отношение шансов риска развития хронического заболевания печени у гетерозигот PI*Z от 1,8 до 3,1 [8]. Установлено [21], что симптомы болезни печени определялись в возрасте 58 лет у пациентов с генотипом PI*ZZ, в 66 лет — при генотипе PI*SZ и в 73 года у лиц с генотипом PI*MZ, тогда как при генотипах PI*MS и PI*SS прямой связи с заболеванием печени обнаружено не было [16].

Клиническое значение дефицита альфа-1-антитрипсина. За последнее десятилетие было продемонстрировано, что альфа-1-антитрипсин обладает широким спектром действия: противовоспалительное, иммуномодулирующее, противомикробное и репаративное. Эти возможности способствуют увеличению числа клинических исследований, испытаний фармакологических средств, ведут к поиску новых и альтернативных источников альфа-1-антитрипсина (трансгенный и рекомбинантный альфа-1-антитрипсин) для удовлетворения ожидаемой потребности в лечении большого числа заболеваний [22].

Поражение легких при дефиците альфа-1-антитрипсина может проявиться в любом возрасте, в том числе в зрелом. В то же время существует связь между низким уровнем этого белка в сыворотке крови и заболеванием печени, приводящим к циррозу у детей [23, 24]. К внегочным проявлениям дефицита альфа-1-антитрипсина относятся панникулит, васкулит (гранулематоз Вегенера) и ревматоидный артрит [11, 16].

Эпидемиология. Тяжелый дефицит альфа-1-антитрипсина имеет наибольшую распространенность (1:2000–1:5000 человек) в Северной, Западной и Центральной Европе. В США и Канаде распространенность составляет 1:5000–1:10000. Распространенность в 5 раз ниже в странах Латинской Америки, заболевание встречается редко или отсутствует в странах Африки и Азии. Среди метаболических заболеваний, при которых требуется трансплантация

печени у детей, дефицит альфа-1-антитрипсина встречается наиболее часто [16, 25, 26], составляя 1,06% от всех показаний к трансплантации печени у взрослых и 3,51% у детей [26].

В ходе популяционного исследования в 70-х годах XX века в Швеции был проведен скрининг 200 тыс. новорожденных [2], среди которых было выявлено 122 ребенка с генотипом PI*Z (120 гомозигот и 2 гетерозиготы); клинические признаки заболевания печени были обнаружены у 22 (17%) детей с PI*ZZ (11% имели неонатальный холестаз, 6% — другие клинические симптомы заболевания печени без желтухи) [2]. Пациенты наблюдались проспективно с рождения до 18 лет. Ни у кого из тех, кто в неонатальном периоде был идентифицирован как имеющий заболевание печени, не было клинических признаков поражения печени в возрасте 12 или 18 лет [2, 27].

Патогенез поражения печени. Альфа-1-антитрипсин в печени вырабатывается постоянно, по количеству уступая первенство только альбумину. В эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник этого белка, путем отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма, которая секретируется в кровь.

При дефиците альфа-1-антитрипсина в большинстве случаев заболевание печени связано с гомозиготной мутацией по аллелю Z — генотипом PI*ZZ. Считается, что для противодействия накоплению полимеров альфа-1-антитрипсина в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов имеются два пути:

1) связывание неполимеризованного Z-белка с трансмембранным калнексином эндоплазматического ретикулума с последующим связыванием с убиквитином и дальнейшей деградацией этого комплекса;

2) аутофагическая деградация, апоптоз и гибель гепатоцитов с наибольшим накоплением мутантного белкового полимера [20]; гепатоциты с более низким уровнем накопления полимера Z-белка пролиферируют, чтобы поддерживать функциональную массу клеток печени, но со временем хронические процессы повреждения клеток, их гибели и компенсаторной пролиферации приводят к фиброзу, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Считается, что эффективность механизма деградации Z-белка с участием калнексина служит фактором, определяющим восприимчивость к повреждению печени у человека с генотипом PI*ZZ [15, 20].

Отдельные «мономерные» мутантные Z-молекулы альфа-1-антитрипсина содержатся в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, а затем подвергаются протеолизу [28]. Однако некоторые из них агрегируют, образуя большие массы. Часто эти включения, называемые глобулами, достаточно велики, и их можно увидеть с помощью световой микроскопии. Считается, что именно эти скопления мутантного Z-белка в гепатоцитах запускают внутриклеточный каскад патологических процессов, повреждающий гепатоцит, и это приводит к таким заболеваниям печени, как хронический гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [29]. Однако

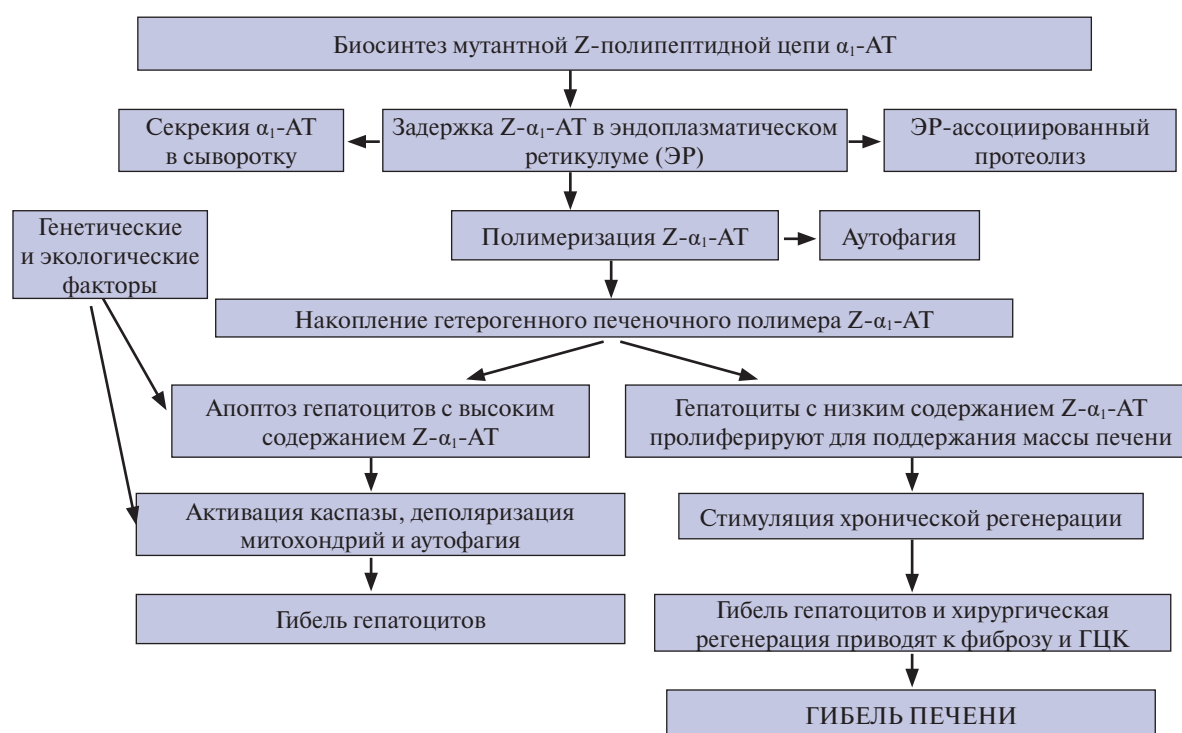


Рисунок. Каскад поражения печени, ассоциированного с мутантным Z белком альфа-1-антитрипсина (α_1 -АТ). Составлено авторами. ЭР — эндоплазматический ретикулум; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

Figure. Cascading liver damage associated with Z protein α_1 -AT. Compiled by the authors.

одного только накопления Z-белка для поражения органа недостаточно, поскольку, по клиническим наблюдениям, не у всех лиц с генотипом PI*ZZ развивается заболевание печени [30]. Предполагается значительная роль генетических и экологических модификаторов болезней. Хотя накопление мутантного Z-белка в гепатоцитах служит стимулирующим фактором повреждения печени, большинство удерживаемых молекул мутантного альфа-1-антитрипсина подвергается внутриклеточному протеолизу и распадается на составляющие их аминокислоты (см. рисунок) [28, 31].

Клетка использует различные протеолитические процессы в попытке уменьшить повреждение мутантным Z-белком. К ним относятся убиквитин-зависимые и убиквитин-независимые протеасомные пути протеолиза, а также другие механизмы, иногда называемые «ЭР-ассоциированным протеолизом» (ЭРАП) [32]. Считается, что протеасомные пути как часть ЭРАП служат основным путем деградации мутантных мономерных Z-молекул альфа-1-антитрипсина в неполимеризованной конформации. Хотя многие механистические этапы деградации и их специфическая последовательность все еще находятся в стадии изучения, было показано, что две молекулы, содержащиеся в эндоплазматическом ретикулуме — калнексин и манозидаза I, вероятно, служат основными точками контроля [32, 33]. Калнексин является трансмембранным белком эндоплазматического ретикулума, он связывает мутантный Z-белок, который становится мишенью для деградации путем соединения с убиквитином, а затем этот тримолекулярный комплекс (мутантный альфа-1-антитрипсин—калнексин—убиквитин) расщепляется [20, 30, 31, 34, 35].

Снижение эффективности деградации мутантного Z-белка у пациентов с заболеваниями печени, по-видимому, приводит к более сильному постоянному его патогенному действию в гепатоцитах и увеличению повреждения печени. Результаты исследования манозидазы I в протеасомах дают основания предполагать, что этот фермент также может играть роль в деградации мутантных Z-молекул альфа-1-антитрипсина. Эти данные повышают вероятность того, что аллельные вариации в генах, участвующих в контроле качества протеолитических систем, могут изменять восприимчивость к повреждению печени, регулируя эффективность деградации. Сообщалось, что восприимчивость к заболеваниям печени также может быть связана с аллельными вариациями в самом гене *PI*, кодирующем альфа-1-антитрипсин [36].

Другой важный протеолитический путь — аутофагия, представляющая собой высоко консервативную систему деградации, в которой специализированные вакуоли разлагают аномальные белки и более крупные структуры, такие как стареющие

органеллы. Исследования показывают, что накопление полимеризованного мутантного Z-белка альфа-1-антитрипсина внутри клеток индуцирует аутофагический ответ [28]. В экспериментальных системах повреждение печени было уменьшено за счет усиления аутофагической деградации мутантного альфа-1-антитрипсина [37–39].

Имеются другие доказательства, подтверждающие такой механизм повреждения гепатоцитов. Одни из наиболее убедительных получены при исследовании трансгенной мышинной модели, несущей человеческий мутантный аллель *PIZ*, но сохраняющей мышинные антипротеазы дикого типа, гомологичные гену альфа-1-антитрипсина. При этом не развивается заболевание легких, которое, как полагают, в первую очередь связано с отсутствием циркулирующей антипротеазной активности. Тем не менее у животного накапливается мутантный Z-белок в печени способом, очень похожим на тот, который наблюдается у человека, и у мыши формируется поражение печени, сходное по механизму, гистопатологии и клиническому течению с заболеванием печени у человека с генотипом PI*ZZ. Кроме того, при исследованиях на культуре клеток и мышинной модели было показано, что существует зависимость доза—ответ между накоплением внутриклеточного мутантного Z-белка альфа-1-антитрипсина и повреждением клеток [40]. Ряд экспериментальных систем был использован для увеличения внутриклеточного накопления мутантного Z-белка, таких как ингибиторы деградации или стимуляторы воспаления, которые увеличивают содержание маркеров повреждения клеток. Аналогичным образом вмешательство по снижению синтеза и внутриклеточного накопления мутантного Z-белка и мероприятия, направленные на усиление его деградации, оказывают значительное положительное влияние на защиту клеток от повреждения и могут даже излечить повреждение печени на мышинной модели.

Клинически поражение печени у людей с PI*ZZ генотипом обычно представляет собой медленный процесс, который длится на протяжении многих лет или десятилетий; анализ ткани печени человека показал, что накопление в гепатоцитах мутантного альфа-1-антитрипсина очень неоднородно [20, 30]. В прошлом было трудно согласовать эти клинические данные с исследованиями клеточных биологических механизмов. Результаты недавних исследований показывают, что каскад повреждения клеток запускается в небольшой популяции гепатоцитов, имеющих наибольшее накопление мутантного полимеризованного альфа-1-антитрипсина. Указанные гепатоциты, а их только несколько процентов от общего числа клеток, возможно, имеют повышенную активацию каспазы и повышенную восприимчивость к апоптозу [29, 41].

Существует также недавно признанный компонент окислительного повреждения клеток [40]. Эти процессы обуславливают низкий (но более высокий, чем обычно) исходный уровень гибели гепатоцитов с Z-белком альфа-1-антитрипсина. Клетки с низким накоплением мутантного Z-белка пролиферируют для поддержания функциональной массы печени. Со временем продолжающийся стресс, гибель и восстановление клеток приводят к фиброзу, циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме. Предполагается, что экологические и генетические модификаторы секреции, деградации, апоптоза или регенерации белка влияют на прогрессирование заболевания печени у пациентов [29].

Проявления недостаточности альфа-1-антитрипсина у детей. Прогрессирующее нарушение функции печени встречается нечасто [8]. Большинство детей клинически выздоравливают, однако при наличии спленомегалии может развиваться цирроз печени [24] и 5% детей с поражением печени нуждаются в трансплантации органа в течение первых 4 лет жизни [25]. В некоторых случаях у пациентов детского возраста развивается гепатоцеллюлярная карцинома, иногда фульминантная печеночная недостаточность [8, 20, 42].

К клиническим признакам, свидетельствующим о дефиците альфа-1-антитрипсина, обусловленном генотипом PI*ZZ в детском возрасте, относятся следующие [8]:

- повышенный уровень трансаминаз и/или билирубина;
- синдром неонатального гепатита у ребенка;
- гепатомегалия или гепатоспленомегалия у детей и подростков;
- витамин К-дефицитная коагулопатия у ребенка;
- симптомы хронического заболевания печени у детей и подростков;
- генотип PI*ZZ у родственника первой линии.

К факторам, которые указывают на потенциально более тяжелый прогноз при поражении печени у детей с генотипом PI*ZZ, относятся [8]:

- неонатальный холестаз;
- мужской пол;
- длительная гипербилирубинемия;
- значительная гепатомегалия;
- ранняя спленомегалия;
- удлиненное протромбиновое время;
- постоянно повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы.

У детей с генотипом PI*ZZ клинические проявления вовлечения печени могут сильно варьировать. В неонатальном периоде заболевание обычно носит холестатический характер и сопровождается длительной холестатической желтухой, кожным зудом, определить который объективно можно лишь в более старшем возрасте (после 6 мес), снижением аппетита и отставанием в прибавке массы тела, гепато- и спле-

номегалией. Холестаз (уровень прямого билирубина в сыворотке крови составляет $>17,1$ мкмоль/л, если общий билирубин составляет $<85,5$ мкмоль/л, или прямой билирубин составляет $>20\%$ от общего билирубина, если общий билирубин составляет $>85,5$ мкмоль/л) [43] обычно проходит в течение первых 6–12 мес жизни, за исключением случаев, когда у детей одновременно также наблюдается дуктопения.

У детей старшего возраста дефицит альфа-1-антитрипсина может проявляться бессимптомным хроническим гепатитом. Прогрессирующее заболевание печени у молодых или людей среднего возраста, по видимому, встречается редко, но риск его возникновения увеличивается с возрастом [20]. Было показано, что 17,5% из 57 пациентов с генотипом PI*ZZ (средний возраст 56 лет) и заболеванием легких также имели тяжелый фиброз или цирроз печени [44]. В исследовании у 647 взрослых с дефицитом альфа-1-антитрипсина (средний возраст 54,7 года) распространенность заболеваний печени составила 7,9% [45].

Течение заболевания печени. Хотя цирроз печени может проявляться клинически в любом возрасте, пик заболеваемости наблюдается у пожилых людей с генотипом PI*ZZ, которые никогда не курили и у которых не регистрировались признаки тяжелой эмфиземы [8, 20]. Когда были изучены причины смерти никогда не куривших пациентов с таким генотипом, смерть от цирроза печени составила 28%, от эмфиземы легких — 45% [11]. Приблизительно 50% взрослых пациентов с генотипом PI*ZZ умирают от тяжелой болезни легких в среднем в возрасте 52 лет и имеют незначительные признаки поражения печени или не имеют их вовсе, тогда как у лиц, умерших в возрасте 62 лет, обнаруживаются проявления хронического прогрессирующего заболевания печени [9].

Цирроз печени, вызванный дефицитом альфа-1-антитрипсина, служит установленным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы; выживаемость после установления диагноза цирроза печени снижается и у 30% пациентов при вскрытии обнаруживается первичный рак печени [16]. Люди с дефицитом альфа-1-антитрипсина должны быть обследованы для выявления гепатоцеллюлярной карциномы с использованием биомаркеров или методов визуализации. Гепатоциты с высоким накоплением мутантного альфа-1-антитрипсина, как полагают, стимулируют пролиферацию соседних гепатоцитов с низким накоплением аномального белка, создавая предрасположенность к раку [46].

Клиническое течение и тяжесть заболевания печени, связанного с дефицитом альфа-1-антитрипсина, могут зависеть от генетических факторов и факторов окружающей среды. В частности, факторами риска развития заболеваний печени в зрелом возрасте являются мужской пол, болезни печени и ожирение в детском возрасте [4, 6, 43]. Следовательно, необходимо рассматривать возможность консультирования

специалистами пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина при ожирении.

Поскольку на ранних стадиях заболевание печени вследствие недостаточности альфа-1-антитрипсина может проявляться у новорожденных и детей, протекая относительно доброкачественно, тестирование на дефицит альфа-1-антитрипсина должно быть частью дифференциальной диагностики у детей с нарушениями функции печени. Суммированное научное мнение относительно диагностики и ведения детей с подозрением и подтвержденным дефицитом альфа-1-антитрипсина приведено в таблице.

Диагностика. Ключом к успешной диагностике служит определение уровня альфа-1-антитрипсина с последующим клиническим исследованием фенотипических проявлений и анализом генотипа при обнаружении низкой концентрации его в сыворотке. Установление диагноза позволяет осуществлять генетическое консультирование и в отдельных случаях применять дополнительную терапию.

Помимо содержания альфа-1-антитрипсина в крови результаты лабораторных анализов и клинические признаки заболевания печени у взрослых с дефицитом альфа-1-антитрипсина неотличимы

от таковых при циррозе печени любой другой этиологии. Например, биохимические и гистопатологические данные у взрослых с генотипом PI*ZZ могут быть сходными с таковыми при алкогольной болезни печени. Следовательно, в случаях криптогенных заболеваний печени требуется специальное лабораторное исследование на определение дефицита альфа-1-антитрипсина [8, 20].

Рекомендации Американского торакального общества/Европейского респираторного общества (ATS/ERS) включают тестирование на дефицит сывороточного альфа-1-антитрипсина у всех людей с криптогенными заболеваниями печени, включая новорожденных, детей, взрослых и пожилых людей [8]. Кроме того, криптогенное заболевание печени должно быть подтверждено исследованием уровня печеночных ферментов и билирубина.

Биопсия печени для установления диагноза дефицита альфа-1-антитрипсина не требуется, хотя это исследование может быть полезно в целях исключения других причин поражения печени и использовано для определения степени фиброза, изменений паренхимы и стадии заболевания [8]. Результаты гистологического исследования ткани печени сильно

Таблица. Краткое изложение рекомендаций по ведению детей с подозрением и подтвержденным дефицитом альфа-1-антитрипсина (α_1 -АТ) в соответствии с рекомендациями таксономии (Strength of Recommendation Taxonomy – SORT) [47].

Table. Summary of recommendations for the management of children with suspicion and confirmed deficiency of alpha-1-antitrypsin in accordance with the recommendations of the taxonomy (Strength of Recommendation Taxonomy – SORT) [47].

Клинические рекомендации	Уровень доказательности*	Комментарии
<i>Дети с криптогенным заболеванием печени или подозрением на дефицит α_1-АТ</i>		
Генетическое тестирование на дефицит α_1 -АТ	A	Консенсусные рекомендации по проведению диагностического тестирования для всех пациентов с криптогенным заболеванием печени
Биопсия печени для гистологической оценки ткани в целях выявления внутригепатоцитарных отложений α_1 -АТ (глобул)	C	На основании клинического опыта [16, 46]
<i>Диагностирован дефицит α_1-АТ</i>		
<i>Дети с заболеванием печени вследствие подтвержденного дефицита α_1-АТ</i>		
У детей в возрасте >6 мес с желтухой или рецидивирующим повышением билирубина рассматриваются для трансплантации печени	C	Клиническое мнение основано на исследовании у 18 пациентов, которым проведена трансплантация печени [48]
Ежегодный медицинский осмотр для оценки спленомегалии и портальной гипертензии		
При портальной гипертензии рассматривается вопрос о трансплантации печени		
Ежегодное проведение тестов на функциональное состояние печени (альфа-фетопротеин и ферменты)	C	На основании клинического опыта авторов
Ежегодные тесты функции печени (альфа-фетопротеин и ферменты)		
Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному		

* Уровень доказательности для рекомендаций: А — основанный на последовательных и качественных данных, ориентированных на пациента; В — основанный на противоречивых или ограниченного качества ориентированных на пациента данных; С — основанный на консенсусе, обычной практике, мнении, фактах, ориентированных на заболевание, и серии случаев.

варьируют, могут обнаруживаться эозинофильные, глобулярные включения полимеризованного альфа-1-антитрипсина [20], а также фиброз и узловая трансформация. Наличие кислото-Шифф-положительных устойчивых к действию диастазы глобул в ткани печени должно вызывать подозрение на дефицит альфа-1-антитрипсина [20, 48].

Обследование. Детям с дефицитом альфа-1-антитрипсина, затяжной желтухой или рецидивами повышения уровня билирубина после 6-месячного возраста следует проводить обследование в плане исключения прогрессирующего заболевания печени и признаков портальной гипертензии. Кроме того, необходимо рассматривать вопрос о трансплантации печени [49]. Лабораторные исследования должны включать функциональные тесты печени, оценку ее синтетической функции и содержания жирорастворимых витаминов в крови; ежегодно следует определять уровень альфа-фетопroteина (белок плазмы, повышенный при гепатоцеллюлярной карциноме). Стандартных рекомендаций по частоте проведения таких обследований не существует. Пациентам необходимо ежегодно выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой состояния печени, селезенки и портальной сосудистой сети. Кроме того, УЗИ можно использовать в качестве инструмента скрининга, поскольку пациенты с дефицитом альфа-1-антитрипсина подвержены повышенному риску развития рака печени. Если заболевание печени прогрессирует, необходимо сосредоточиться на поддерживающей терапии осложнений портальной гипертензии.

American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) опубликовали рекомендации по клинической диагностике дефицита альфа-1-антитрипсина и рекомендации к проведению генетического тестирования, которое дает возможность установить точный диагноз [8, 50, 51]. Информация о последствиях дефицита альфа-1-антитрипсина должна предоставляться как взрослым, так и детям старшего возраста [51–55]. Генетическую диагностику рекомендуется проводить следующим категориям:

- взрослым с симптоматической эмфиземой или хронической обструктивной болезнью легких;
- взрослым с симптомами бронхиальной астмы с обструкцией дыхательных путей, которая не полностью обратима после агрессивного лечения бронходилататорами;
- лицам (включая новорожденных, детей и взрослых) с необъяснимыми заболеваниями печени;
- лицам с постоянной обструкцией в тестах на легочную функцию при наличии факторов риска (например, курение, профессиональное воздействие);
- взрослым с некротическим панникулитом;
- сибсам пациента с дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Обсуждается необходимость генетического тестирования лиц с семейным анамнезом хронической обструктивной болезни легких или заболевания печени, о которых известно, что они не связаны с дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Лечение. Так как невозможно прогнозировать, у каких детей разовьется прогрессирующее заболевание печени, стандартным лечением считается поддерживающая терапия. Подготовкой к терапии служит осмотр гастроэнтерологом, включающий физическое обследование для выявления спленомегалии и других признаков портальной гипертензии.

Единственной корректирующей терапией для пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина и тяжелым поражением печени в настоящее время является трансплантация органа [9, 20], хотя изучается несколько возможных методов лечения. Новые методы лечения могут включать лекарственные препараты, которые ингибируют полимеризацию, ускоряют пути протеолиза, и генную терапию для ингибирования транскрипции или трансляции мутантного Z-белка [9]. Альтернативный подход включает использование дермальных фибробластов, выделенных от индивидуумов с дефицитом альфа-1-антитрипсина, для создания индуцированных человеком плюрипотентных линий стволовых клеток, которые дифференцировались в гепатоцитоподобные клетки. Конечная цель этого исследования — предоставить клетки, пригодные для аутологичного лечения дефицита альфа-1-антитрипсина [19].

Показания к трансплантации печени включают постоянный и рецидивирующий холестаз, ухудшение показателей гемокоагуляции, высокий уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), тяжелый гломерулонефрит, связанный с дефицитом альфа-1-антитрипсина [24], и асцит в результате портальной гипертензии. В исследовании с участием 97 детей с генотипом PI*ZZ показано, что на ранней стадии заболевания длительность желтухи, тяжесть редупликации желчных протоков, тяжелый фиброз, установленный цирроз печени и изменения биохимических показателей прогнозируют неблагоприятный исход и необходимость трансплантации печени [25]. В другом исследовании у 59 детей с холестазом или хроническим гепатитом установлено, что при генотипе PI*ZZ трансплантацию печени не следует откладывать у пациентов с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода или ухудшением функции печени [56].

Посттрансплантационные результаты не отличаются от таковых у детей, перенесших трансплантацию печени по поводу других заболеваний. Уровень альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови нормализуется после трансплантации печени, что позволяет считать это вмешательство «лечебным». При наблю-

дении за изменениями легочной функции пациентов было показано, что трансплантация печени стабилизирует состояние легких [57, 58].

Рекомендации по ведению пациентов с недостаточностью альфа-1-апатитрипсина. Несмотря на то что в настоящее время имеются доступные, недорогие и простые методы исследования, заболевания печени и легких, вызванные дефицитом альфа-1-антитрипсина, диагностируются нечасто [3, 42, 50]. Медицинское сообщество по-прежнему мало осведомлено о заболеваниях печени и легких, связанных с дефицитом альфа-1-антитрипсина [51, 58–60]. Сходство симптомов поражения легких с проявлениями обычной (ненаследственной) хронической обструктивной болезни легких и с бронхиальной астмой, а также примеры того, что у многих пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина может отсутствовать клинически значимое нарушение функции легких, добавляет сложности к проблеме установления диагноза [8, 52, 59, 61]. Ключевая особенность диагностики дефицита альфа-1-антитрипсина как при заболеваниях печени, так и при заболеваниях легких, заключается в том, что однозначные доказательства могут быть получены только по результатам генетического тестирования [62]. Ранняя диагностика необходима, чтобы:

- лица с дефицитом альфа-1-антитрипсина могли принять меры для сохранения легочной функции (например, воздержание от курения, профилактика инфекционных заболеваний);
- члены семьи могли быть обследованы для выявления гетерозиготного носительства;
- могло быть предложено эффективное лечение [63–65].

В связи с этим представляет интерес, что программа скрининга новорожденных детей в Швеции, которая привела к раннему выявлению дефицита альфа-1-антитрипсина, позволила подросткам не начать курить [66].

Если заболевание печени вызвано дефицитом альфа-1-антитрипсина, то последующее наблюдение должно включать базовую оценку функции легких. Если таковая нарушена, пациентов следует проконсультировать у пульмонолога и ежегодно проводить обследование. В литературе имеется ограниченное количество доказательств того, что скрининговые обследования в целях выявления симптомов поражения легких обычно осуществляется у детей с заболеваниями печени. Однако с учетом анамнеза пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина дети

должны проходить регулярное скрининговое обследование для выявления патологии легких по крайней мере один раз в подростковом возрасте, а затем, когда станут взрослыми, регулярно. Другие ежегодные обследования должны состоять из общего анализа крови и определения маркеров воспаления для поиска признаков других, ассоциированных с дефицитом альфа-1-антитрипсина заболеваний, таких как сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника и почек.

Пациенты с поражением легких должны получать традиционную терапию хронической обструктивной болезни легких, вакцинацию и быстрое лечение респираторных заболеваний. Для лиц с обструктивным заболеванием легких вследствие дефицита альфа-1-антитрипсина рекомендуется усиленная специфическая терапия с внутривенным введением очищенного альфа-1-антитрипсина [8]. Усиленная специфическая терапия ведет к повышению уровня альфа-1-антитрипсина в легких, обеспечивает замедление снижения функции легких [67–69], уменьшения потери ткани легкого [70, 71], что может обусловить снижение смертности [8].

Дети и молодые люди с портальной гипертензией должны быть консультированы гепатологом для решения вопроса о необходимости и сроках проведения трансплантации печени. Когда заболевание печени прогрессирует, необходим мониторинг функции свертывания крови, уровня жирорастворимых витаминов и альбумина. Детям с заболеванием печени, обусловленным дефицитом альфа-1-антитрипсина, рекомендуются вакцинация против вирусного гепатита и проверка статуса вакцинно-индуцированного иммунитета [8].

Заключение. Таким образом, правильный диагноз важен для эффективного клинического наблюдения и генетического консультирования. Обнаружение заболеваний печени из-за дефицита альфа-1-антитрипсина у детей может помочь предотвратить развитие заболеваний легких в зрелом возрасте.

Ключевую роль в диагностике дефицита альфа-1-антитрипсина играют врачи первичного звена здравоохранения. Дефицит альфа-1-антитрипсина по-прежнему считают в первую очередь причиной поражения легких, а не печени. Для педиатров и семейных врачей, которые могут не знать о последствиях этого заболевания, необходима разработка клинических рекомендаций по диагностике внелегочных проявлений дефицита альфа-1-антитрипсина у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. COPD 2013; 10 Suppl 1: 3–8. DOI: 10.3109/15412555.2013.771956
2. Sveger T. Liver disease in α 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 1976; 294 (24): 1316–1321. DOI: 10.1056/NEJM197606102942404

3. Campos M.A., Wanner A., Zhang G., Sandhaus R.A. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128 (3): 1179–1186. DOI: 10.1378/chest.128.3.1179
4. Duvoix A., Roussel B.D., Lomas D.A. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Rev Mal Respir* 2014; 31 (10): 992–1002. DOI: 10.1016/j.rmr.2014.03.015
5. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 880. [Il'chenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. A guide for doctors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 880. (in Russ.)]
6. Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Жигальцов А.М., Нагорнов И.В., Метельский С.М. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2015; 14 (6): 39–52. [Zhigaltsova-Kuchinskaya O.A., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Zhigaltsov A.M., Nagornov I.V., Metelsky S.M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic basis, epidemiology, significance in the development of bronchopulmonary pathology. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 14 (6): 39–52. (in Russ.)]
7. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему. Сучасна гастроентерологія 2008; 2: 93–98. [Kolesnikova E.V. Alpha-1-antitrypsin deficiency: A modern view of the problem. Suchasna gastroenterologiya 2008; 2: 93–98. (in Russ.)]
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 (7): 818–900. DOI: 10.1164/rccm.168.7.818
9. McLean C., Greene C.M., McElvaney N.G. Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Biologics* 2009; 3: 63–75.
10. Teckman J.H., Jain A. Advances in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16 (1): 367. DOI: 10.1007/s11894-013-0367-8
11. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 (3): 246–259. DOI: 10.1164/rccm.201108-1428CI
12. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75 (5): 397–415.
13. Crowther D.C., Belorgey D., Miranda E., Kinghorn K.J., Sharp L.K., Lomas D.A. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet* 2004; 12 (3): 167–172. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201127
14. Davis I.D., Burke B., Freese D., Sharp H.L., Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol* 1992; 23 (1): 57–62. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90012-r
15. Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. *Respir Med* 2008; 102 (6): 876–884. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.009
16. Fairbanks K.D., Tavill A.S. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (8): 2136–2141. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01955.x
17. Molloy K., Hersh C.P., Morris V.B., Carroll T.P., O'Connor C.A., Lasky-Su J.A. et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (4): 419–427. DOI: 10.1164/rccm.201311-1984OC
18. Lomas D.A., Evans D.L., Finch J.T., Carrell R.W. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992; 357 (6379): 605–607. DOI: 10.1038/357605a0
19. Lomas D.A. Twenty years of polymers: A personal perspective on alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 17–25. DOI: 10.3109/15412555.2013.764401
20. Teckman J.H. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 35–43. DOI: 10.3109/15412555.2013.765839
21. Rakela J., Goldschmidt M., Ludwig J. Late manifestation of chronic liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Dig Dis Sci* 1987; 32 (12): 1358–1362. DOI: 10.1007/bf01296661
22. de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med* 2014; 276 (4): 311–335. DOI: 10.1111/joim.12239
23. Sharp H.L., Bridges R.A., Krivit W., Freier E.F. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med* 1969; 73 (6): 934–939.
24. Sharp H.L. History of the first description of childhood liver disease in AATD. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 13–16. DOI: 10.3109/15412555.2013.766165
25. Francavilla R., Castellana S.P., Hadzic N., Chambers S.M., Portmann B., Tung J. et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32 (6): 986–992. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80103-8
26. Kemmer N., Kaiser T., Zacharias V., Neff G.W. Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40 (5): 1492–1494. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.075
27. Sveger T., Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatol* 1995; 22 (2): 514–517. DOI: 10.1002/hep.1840220221
28. Teckman J.H., Gilmore R., Perlmuter D.H. Role of ubiquitin in proteasomal degradation of mutant alpha(1)-antitrypsin Z in the endoplasmic reticulum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278 (1): G39–48. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.1.G39
29. Lindblad D., Blumenkamp K., Teckman J. Alpha-1-antitrypsin mutant Z protein content in individual hepatocytes correlates with cell death in a mouse model. *Hepatol* 2007; 46 (4): 1228–1235. DOI: 10.1002/hep.21822
30. Teckman J.H., Rosenthal P., Abel R., Bass L.M., Michail S., Murray K.F. et al. Baseline analysis of a young alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease cohort reveals frequent portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61 (1): 94–101. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000753.0000000000000753
31. Teckman J.H., Perlmuter D.H. Retention of mutant alpha(1)-antitrypsin Z in endoplasmic reticulum is associated with an autophagic response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279 (5): 961–974. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G961
32. Sifers R.N. Medicine. Clearing conformational disease. *Science* 2010; 329 (5988): 154–5. DOI: 10.1126/science.1192681
33. Sifers R.N. Resurrecting the protein fold for disease intervention. *Chem Biol* 2013; 20 (3): 298–300. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.03.002
34. Perlmuter D.H. Alpha-1-antitrypsin deficiency: importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates. *Annu Rev Med* 2011; 62: 333–345. DOI: 10.1146/annurev-med-042409-151920
35. Teckman J.H., Perlmuter D.H. The endoplasmic reticulum degradation pathway for mutant secretory proteins alpha1-antitrypsin Z and S is distinct from that for an unassembled membrane protein. *J Biol Chem* 1996; 271 (22): 13215–13220. DOI: 10.1074/jbc.271.22.13215
36. Sifers R.N. Intracellular processing of alpha1-antitrypsin. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7 (6): 376–380. DOI: 10.1513/pats.201001-011AW

37. Hidvegi T., Ewing M., Hale P., Dippold C., Beckett C., Kemp C. *et al.* An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science* 2010; 329 (5988): 229–232. DOI: 10.1126/science.1190354
38. Kaushal S., Annamali M., Blumenkamp K., Rudnick D., Halloran D., Brunt E.M. *et al.* Rapamycin reduces intrahepatic alpha-1-antitrypsin mutant Z protein polymers and liver injury in a mouse model. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235 (6): 700–709. DOI: 10.1258/ebm.2010.009297
39. Pastore N., Blumenkamp K., Annunziata F., Piccolo P., Mithbaekar P., Maria Sepe R. *et al.* Gene transfer of master autophagy regulator TFEB results in clearance of toxic protein and correction of hepatic disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *EMBO Mol Med* 2013; 5 (3): 397–412. DOI: 10.1002/emmm.201202046
40. Marcus N.Y., Blumenkamp K., Ahmad M., Teckman J.H. Oxidative stress contributes to liver damage in a murine model of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237 (10): 1163–1172. DOI: 10.1258/ebm.2012.012106
41. Teckman J.H., Mangalat N. Alpha-1 antitrypsin and liver disease: mechanisms of injury and novel interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 (2): 261–268. DOI: 10.1586/17474124.2014.943187
42. Kalsheker N.A. alpha1-Antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol* 2009; 62 (10): 865–869. DOI: 10.1136/jcp.2008.063495
43. Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F., Olson A.D., Brewer F., Colletti R.B. *et al.* Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (2): 115–128. DOI: 10.1097/00005176-200408000-00001
44. Dawwas M.F., Davies S.E., Griffiths W.J., Lomas D.A., Alexander G.J. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (5): 502–508. DOI: 10.1164/rccm.201204-0739OC
45. Clark V.C., Dhanasekaran R., Brantly M., Rouhani F., Schreck P., Nelson D.R. Liver test results do not identify liver disease in adults with α (1)-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (11): 1278–1283. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.07.007
46. Rudnick D.A., Perlmutter D.H. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a new paradigm for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease. *Hepatology* 2005; 42 (3): 514–521. DOI: 10.1002/hep.20815
47. Ebell M.H., Siwek J., Weiss B.D., Woolf S.H., Susman J., Ewigman B. *et al.* Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004; 69 (3): 548–556.
48. De Tommaso A.M., Rossi C.L., Escanhoela C.A., Serra H.G., Bertuzzo C.S., Hessel G. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency by DNA analysis of children with liver disease. *Arq Gastroenterol* 2001; 38 (1): 63–68.
49. Filipponi F., Soubrane O., Labrousse F., Devictor D., Bernard O., Valayer J. *et al.* Liver transplantation for end-stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children: pretransplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol* 1994; 20 (1): 72–78. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80469-6
50. Stoller J.K., Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 26–34. DOI: 10.3109/15412555.2013.763782
51. Silverman E.K., Sandhaus R.A. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360 (26): 2749–2757. DOI: 10.1056/NEJMcp0900449
52. Sveger T., Thelin T., McNeil T.F. Young adults with alpha 1-antitrypsin deficiency identified neonatally: their health, knowledge about and adaptation to the high-risk condition. *Acta Paediatr* 1997; 86 (1): 37–40. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08828.x
53. Coors M.E., Moseley R., McGorray S. Informed consent process in Alpha-1 testing of at-risk children: views of parents and adults tested as children. *COPD* 2011; 8 (1): 30–38. DOI: 10.3109/15412555.2010.541958
54. Harada K., Ohba K., Ozaki S., Isse K., Hirayama T., Wada A. *et al.* Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology* 2004; 40 (4): 925–932. DOI: 10.1002/hep.20379
55. Sveger T., Thelin T., McNeil T.F. Neonatal alpha1-antitrypsin screening: parents' views and reactions 20 years after the identification of the deficiency state. *Acta Paediatr* 1999; 88 (3): 315–318. DOI: 10.1080/08035259950170097
56. Bakula A., Socha P., Pawlowska J., Teisseyre M., Jankowska I., Kalicinski P. Good and bad prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in children: when to list for liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (10): 3186–3188. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.046
57. Jain A.B., Patil V., Sheikh B., Apostolakis M., Ryan C., Kashyap R. *et al.* Effect of liver transplant on pulmonary functions in adult patients with alpha 1 antitrypsin deficiency: 7 cases. *Exp Clin Transplant* 2010; 8 (1): 4–8.
58. Vennarecci G., Gunson B.K., Ismail T., Hübscher S.G., Kelly D.A., McMaster P. *et al.* Transplantation for end stage liver disease related to alpha 1 antitrypsin. *Transplant* 1996; 61 (10): 1488–1495. DOI: 10.1097/00007890-199605270-00014
59. Fromer L. Improving diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in primary care: translating knowledge into action. *COPD* 2010; 7 (3): 192–198. DOI: 10.3109/15412555.2010.482577
60. Taliere R.M., Chatburn R.L., Stoller J.K. Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. *Respir Care* 2010; 55 (3): 322–327.
61. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4 (1): 25–36. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.005
62. Campos M., Shmuel D., Walsh J. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in the US. *Am J Med* 2012; 125 (7): 623–624. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.014
63. Aboussouan L.S., Stoller J.K. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir Med* 2009; 103 (3): 335–341. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.10.006
64. Bals R., Koczulla R., Kotke V., Andress J., Blackert K., Vogelmeier C. Identification of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency by a targeted screening program. *Respir Med* 2007; 101 (8): 1708–1714. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.024
65. Hogarth D.K., Rachelefsky G. Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2008; 133 (4): 981–988. DOI: 10.1378/chest.07-1001
66. Thelin T., Sveger T., McNeil T.F. Primary prevention in a high risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha 1 antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr* 1996; 85 (10): 1207–1212. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb18230.x
67. Seersholm N., Wencker M., Banik N., Viskum K., Dirksen A., Kok-Jensen A. *et al.* Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10 (10): 2260–2263. DOI: 10.1183/09031936.97.10102260
68. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (1): 49–59. DOI: 10.1164/ajrcm.158.1.9712017

69. Wencker M., Banik N., Buhl R., Seidel R., Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J 1998; 11 (2): 428–433. DOI: 10.1183/09031936.98.11020428
70. Dimmick J.E. Intrahepatic bile duct paucity and cytomegalovirus infection. Pediatr Pathol 1993; 13 (6): 847–852.
71. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D.G., Deng C., Wencker M., Shaker SB. et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33 (6): 1345–1353. DOI: 10.1183/09031936.00159408

Поступила: 03.10.19

Received on: 2019.10.03

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» AAAA-A18-118051790107-2

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» AAAA-A18-118051790107-2

Conflict of interest:

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

Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей

О.В. Поварова, Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев

ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis

O.V. Povarova, E.A. Gorodetskaya, E.I. Kalenikova, O.S. Medvedev

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

В обзоре представлен современный взгляд на ожирение как хронический воспалительный процесс в жировой ткани. Ожирение сопровождается изменениями в липидном, белковом, углеводном, минеральном обмене и нарушением гормональной функции жировой ткани как эндо- и паракринного органа. В настоящее время продолжается поиск биохимических маркеров метаболических нарушений при ожирении. Сопряженные с ожирением факторы (гипергликемия, повышенный уровень липидов, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, гиперлептинемия, дисфункция эндотелия, нарушение дыхательной функции митохондрий, дефицит минералов и микроэлементов) формируют и усиливают окислительный стресс, что делает его неотъемлемой составляющей патогенеза ожирения и возможных осложнений. С учетом важной роли коэнзима Q10 в антиоксидантной защите тканей обсуждается вопрос взаимосвязи ожирения, а также метаболических нарушений с эндогенным уровнем коэнзима Q10 и возможность использования этого соединения для фармакологической коррекции.

Ключевые слова: дети, ожирение, окислительный стресс, коэнзим Q10, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, адипокины.

Для цитирования: Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 22–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

The article presents a modern view of obesity as a chronic inflammation of adipose tissue. Obesity is accompanied by metabolic changes in lipid, protein, carbohydrate, mineral metabolism and disorders in the hormonal function of adipose tissue as an endo- and paracrine organ. At the moment, there are searched the biochemical markers of metabolic disorders of obesity. The obesity-related factors (hyperglycemia, increased lipid levels, insulin resistance, chronic inflammation, hyperleptinemia, endothelial dysfunction, impaired respiratory function of mitochondria, minerals and microelements deficiency) form and increase oxidative stress making it an integral component of the pathogenesis of obesity and possible complications. Given the important role of Q10 coenzyme in antioxidant tissue protection, the authors discuss the relationship of obesity and metabolic disorders to the endogenous levels of Q10 coenzyme and its possible use for pharmacological correction.

Key words: children, obesity, oxidative stress, Q10 coenzyme, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, adipokines.

For citation: Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 22–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

Ожирение стало бременем мирового здравоохранения в XXI веке. Представляя собой хроническое заболевание, ожирение влияет на качество жизни пациента в физиологическом, экономическом, психологическом планах безот-

носительно культурных, этнических и финансовых особенностей образа жизни человека [1–3]. Ожирение — важнейший фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний печени и желчевыводящих путей, остеоартрита, нарушения репродуктивной функции и онкологических заболеваний [4, 5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели лишнюю массу, из них более 650 млн был поставлен диагноз ожирения. С 1975 по 2016 г. распространенность ожирения во всем мире возросла более чем в 3 раза, распространившись на детей и подростков. По статистике за 2016 г., избыточная масса тела и ожирение имелись почти у 41 млн детей младше 5 лет и около 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [6]. По данным Минздрава, согласно эпидемиологическим исследованиям в России по состоянию на 2013 г., распространенность ожирения среди мужчин в возрасте от 25 до 64 лет составила 26,9%, среди женщин — 30,8%. Среди детей и подростков до 18 лет в России также отмечается рост числа пациентов с ожирением [7].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Поварова Оксана Викторовна — к.м.н., ст. науч. сотр. кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0003-1820-299X
e-mail: oxpovarova@gmail.com

Городецкая Евгения Ароновна — к.б.н., доц. кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0002-7106-3338

Каленикова Елена Игоревна — проф., д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0003-0068-2788

Медведев Олег Стефанович — д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0001-8942-4851

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

Вследствие сложности прямого определения количества жировой ткани в организме наиболее информативным показателем ожирения служит индекс массы тела, который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека в метрах. В соответствии с рекомендациями ВОЗ индекс массы тела у взрослых в норме составляет 18,5–24,9 кг/м², у лиц с избыточной массой — 25–29,9 кг/м². Диагноз ожирения ставится при индексе массы тела более 30 кг/м².

Согласно национальным клиническим рекомендациям по ожирению (2017) у взрослых в Российской Федерации считается целесообразным оценивать метаболический фенотип ожирения (метаболически здоровый фенотип и метаболически нездоровый фенотип) и сопряженный с ним кардиометаболический риск. Для уточнения фенотипа ожирения учитываются следующие показатели: индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, объем мышечной массы, объем жировой ткани, индекс висцерального ожирения, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), артериальное давление, уровень С-реактивного белка (СРБ), глюкозы в крови натощак, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности [8].

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по перцентильным таблицам или стандартным отклонениям индекса массы тела (SDS — standart deviation score), в которых учитываются рост, масса тела, пол и возраст ребенка. Значение индекса массы тела у детей меняется с возрастом: высокое в первый год жизни, оно снижается в период раннего детства (2–5 лет) и затем постепенно увеличивается в период полового созревания. По рекомендациям ВОЗ избыточную массу тела у детей следует констатировать при отклонении значений индекса массы тела от медианы в диапазоне от +1,0 до +2,0 стандартного отклонения, а ожирение — более чем на +2,0 стандартного отклонения. Ожирение у детей различается по этиологии, степени выраженности, наличию осложнений и коморбидных состояний. Планы обследования детей и взрослых с ожирением не различаются. Для оценки инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков большей диагностической значимостью, чем индекс НОМА-IR, обладает индекс Matsuda, определяемый по данным перорального глюкозотолерантного теста. Индекс Matsuda рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс Matsuda} = 10\,000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \cdot \text{Гл}_0 \cdot \text{ИРИ}_{\text{сред.}} \cdot \text{Гл}_{\text{сред.}})},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл — глюкоза, мг/%, ИРИ₀, Гл₀ — уровни инсулина и глюкозы натощак; ИРИ_{сред.}, Гл_{сред.} — средний уровень инсулина и глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Исследование уровня инсулина и глюкозы в крови проводят натощак,

затем через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Значение индекса ниже 2,6 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

В ходе последних исследований установлено, что висцеральная жировая ткань является триггером провоспалительных и проокислительных процессов при ожирении [9–11]. Оценка «функции висцеральной жировой ткани» проводится по индексу висцерального ожирения, для расчета которого используют индекс массы тела и показатели липидного состава крови. Увеличение индекса висцерального ожирения связано с возрастанием риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Окислительный стресс — важная составляющая патогенеза ожирения и его возможных осложнений [12]. Доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* показали стимулирующее влияние окислительного стресса на пролиферацию и дифференцировку преадипоцитов, а также увеличение размеров адипоцитов [13–15]. В здоровом организме активные формы кислорода задействованы в активации нейронов гипоталамуса, участвующих в регуляции пищевого поведения. При ожирении за счет усиления окислительных процессов повышается продукция активных форм кислорода и активируется центр голода [16]. Происходит увеличение депо белой жировой ткани, повышается аппетит. Кроме того, можно выделить следующие сопряженные с ожирением факторы, стимулирующие окислительный стресс: гипергликемия, повышенный уровень липидов, дефицит минералов и микроэлементов, хроническое воспаление, гиперлептинемия, повышенная активность мышечной ткани для поддержания избыточной массы тела при ожирении, дисфункция эндотелия, нарушение дыхательной функции митохондрий и др. [11].

Маркерами окислительного стресса в живом организме служат продукты окисления липидов, белков: малоновый диальдегид, простагландин F_{2a}, карбоксилированные протеины. В результате многочисленных клинических исследований у пациентов с ожирением были выявлены снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), снижение общего антиоксидантного статуса плазмы крови, а также положительная взаимосвязь между уровнем перечисленных маркеров окислительного стресса и индексом массы тела [17].

К метаболическим нарушениям при ожирении относятся развивающаяся инсулинорезистентность и гипергликемия. Внутриклеточное повышение уровня глюкозы приводит к активации гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, что ведет к гиперпродукции окисленных форм коферментов дегидрогеназ — никотинамидадениннуклеотидфосфата (НАДФ) и флавинамидинуклеотида (ФАД), нарушению функции дыхательной цепи митохондрий и,

как следствие, гиперпродукции супероксид-анион-радикала. Свободные радикалы ингибируют глицеральдегид-6-фосфатдегидрогеназу с последующим метаболизмом глюкозы по альтернативным путям. Накопление продуктов усиленного гликозилирования стимулирует продукцию активных форм кислорода за счет активации оксидаз НАДФ и NF-κB. Поскольку NF-κB служит транскрипционным фактором для молекул адгезии (E-селектин, эндотелин-1, фактор межклеточной адгезии 1), провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 – ИЛ-6, альфа-фактора некроза опухоли – ФНО-альфа), индуцибельной NO-синтазы, микроРНК, его активация приводит к стимуляции адипогенеза, воспалению и усилению окислительного стресса. Продукты аутоокисления глюкозы служат дополнительными источниками продукции гидроксильного радикала и супероксид-анион-радикала [11, 18].

Высокая концентрация липидов при ожирении также является источником окислительных процессов. По данным S. Furukawa и соавт. [19], в белой жировой ткани происходит аутоокисление липидов, что сопровождается повышением активности оксидаз и снижением уровня микроРНК антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). Ожирению сопутствует повышение в крови уровня свободных жирных кислот, что стимулирует продукцию супероксид-анион-радикала [11, 20].

Наблюдающийся при ожирении дефицит витаминов и минералов вносит дополнительный вклад в развитие окислительного стресса. Отношение содержания альфа-токоферола и бета-каротина в плазме крови на единицу липопротеинов низкой плотности рассматривается в качестве своеобразного маркера антиоксидантной защиты циркулирующих в крови липидов [21]. У пациентов с высоким индексом массы тела (дети и взрослые) наблюдалось снижение уровня микроэлементов: селена, цинка, магния, железа, уменьшение уровня каротиноидов, витамина С, витамина Е [11, 18].

Имеющиеся данные позволяют рассматривать ожирение как хронический воспалительный процесс, который сопровождается активацией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа – известных медиаторов ранней стадии воспаления, а также ИЛ-8, гамма-интерферона, ИЛ-18, антагониста к рецептору ИЛ-1. При ожирении отмечается повышение в плазме и моче уровня простагландина F2a – биомаркера окислительного стресса при болезни Крона и ревматоидном артрите [11, 22].

Гиперлептинемия поддерживает окислительный стресс при ожирении за счет повышения продукции перекиси водорода и гидроксил-радикала. Лептин способствует пролиферации и активации моноцитов и макрофагов, сопровождающейся повышенной продукцией активных форм кислорода, провоспа-

лительных цитокинов. В то же время лептин снижает активность антиоксидантных ферментов, таких как внутриклеточная параоксоназа-1 (PON-1) – фермента, защищающего липопротеины высокой плотности от окисления, что приводит к повышению в плазме крови и моче уровня простагландина F2a, малонового диальдегида и гидропероксидов [11, 23].

Дополнительным фактором окислительного стресса при избыточной массе тела и ожирении служит вынужденная повышенная мышечная активность, сопровождающаяся увеличением потребления кислорода, накоплением гипоксантина в плазме и гиперпродукцией супероксид-анион-радикала [16, 24].

Наблюдающиеся при ожирении активация симпатической нервной системы и дисфункция эндотелия связаны прежде всего с нарушением работы ферментов (НАДФ-оксидаз, ксантиноксидаз, NO-синтаз), ведущим к повышению уровней супероксид-анион-радикала, гидроксил-анион-радикала, перекиси водорода, пероксинитрита [16, 25]. В исследованиях у детей с ожирением на фоне повышения интенсивности процессов свободнорадикального окисления в плазме крови, определяемого методом хемилюминесценции, отмечались достоверное повышение скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и эластического типа, а также выраженная вазоконстрикторная реакция. По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов регистрировалось повышение индекса резистентности и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, что свидетельствует о выраженном процессе ремоделирования сосудов [26].

Важнейшим источником повышенной продукции свободных радикалов и активных форм кислорода при многих заболеваниях, включая ожирение, является митохондриальная дисфункция [27, 28]. Коэнзим Q10 – компонент дыхательной цепи митохондрий, а также эндогенный антиоксидант, который может инактивировать активные формы кислорода как напрямую, так и опосредованно через активацию другого антиоксиданта – альфа-токоферола путем восстановления его окисленной формы [27]. С учетом важного места окислительного стресса в патогенезе ожирения и роли коэнзима Q10 в антиоксидантной защите тканей организма обсуждается вопрос взаимосвязи ожирения, а также метаболических нарушений с эндогенным уровнем коэнзима Q10 и возможности его использования для фармакологической коррекции.

Исследование T. Grenier-Larouche и соавт. [29] выявило у женщин с ожирением снижение уровня восстановленной формы коэнзима Q10 в жировой ткани висцеральной локализации, повышение уровней ИЛ-6 и СРБ, являющихся отражением воспалительных реакций в жировой ткани и предикторами развития инсулинорезистентности.

В исследовании А. Gvozdjakova и соавт. [30] установлено снижение содержания коэнзима Q10 в плазме крови у детей с ожирением в возрасте от 10 до 18 лет: на 51 и 59% у мальчиков и девочек соответственно, по сравнению с детьми нормальной массы. Уровни альфа-токоферола, бета-каротина не имели межгрупповых различий на фоне статистически значимого повышения концентрации малонового диальдегида в группе с ожирением, преимущественно у девочек. Авторы предлагают использовать соотношение уровня коэнзима Q10 и липидных показателей крови в качестве ранних маркеров развития осложнений у детей с ожирением [30].

S. Muhtaroglu и соавт. [31] проводили сравнительный анализ содержания в плазме коэнзима Q10 и ишемически-модифицированного альбумина (ischemia-modified albumin – IMA) в группах детей и подростков (6–18 лет) с нормальной массой тела с ожирением и метаболическим синдромом, с ожирением и без метаболического синдрома. По сравнению с группой детей с нормальной массой в группах детей с ожирением вне зависимости от наличия метаболического синдрома были выявлены низкий уровень коэнзима Q10 и высокий уровень ишемически-модифицированного альбумина. Уровни глюкозы, инсулина, а также показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR) были достоверно выше в группе пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [31].

Противоположные результаты были получены в исследовании Т. Menkeи соавт. [32], в котором показано повышенное содержание коэнзима Q10 и холестерина в плазме крови у детей 10–13 лет с ожирением. Авторы объясняют повышение уровня коэнзима Q10 усиленным эндогенным синтезом, что коррелировало с высоким уровнем липопротеинов.

Таким образом, повышенная продукция активных форм кислорода и снижение антиоксидантной защиты составляют неотъемлемое звено патогенеза ожирения [16–18, 25, 27, 28].

К ассоциированным с ожирением заболеваниям относится неалкогольная жировая болезнь печени [33, 34]. В последнее время наблюдается тревожная тенденция к росту ее распространенности среди населения России [35]. Неалкогольная жировая болезнь печени – частая причина хронизации заболеваний печени, ведущая к прогрессированию печеночной недостаточности, развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Часто заболевание протекает бессимптомно в течение длительного периода времени.

В зависимости от степени тяжести и выраженности клинико-морфологических характеристик выделяют три формы неалкогольной жировой болезни печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа наиболее часто сопровождаются неалкогольной жировой болезнью печени

в виде неалкогольного стеатогепатита, что значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений: смертность от болезней сердца и сосудов увеличивается в 5 раз и в 6–10 раз – от болезней печени [27]. В ряде клинических исследований показана прямая корреляция между проявлениями метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезнью печени – около 60% пациентов с метаболическим синдромом имеют характерные повреждения печени [27].

Ведущее звено патогенеза неалкогольной жировой болезни печени – накопление в гепатоцитах избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина на фоне развития инсулинорезистентности и изменения активности гормонов, участвующих в жировом обмене (лептина, адипонектина) [20]. Кроме того, кишечная микрофлора может опосредованно активировать запуск воспалительных реакций и фиброгенеза [22]. Для диагностики неалкогольного стеатогепатита проводят оценку уровня печеночных ферментов. У пациентов с ожирением, как правило, уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) – более чувствительный маркер развития процесса, чем уровень аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [36].

В исследовании Y. Lee и соавт. [37] проведена оценка влияния уровня АлАТ на клинические проявления метаболического синдрома у подростков 13–18 лет. Выявлено увеличение уровня АлАТ одновременно с увеличением показателей метаболического синдрома, в частности НОМА-IR. Данная корреляция прослеживалась прежде всего у мальчиков, в меньшей степени у девочек, что может быть связано с особенностями их гормонального фона, так как эстрадиол снижает уровень АлАТ.

В исследовании Е. Villanueva-Ortega и соавт. [38] проведено изучение антропометрических и биохимических показателей у детей 8–12 лет с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от пола. Частота неалкогольной жировой дистрофии печени у мальчиков составила 24,5%, у девочек 11,96%. У девочек наличие неалкогольной жировой болезни печени достоверно коррелировало с уровнем триглицеридов, индексом НОМА-IR, висцеральным жировым индексом. У мальчиков только повышенный уровень АлАТ коррелировал с выраженностью неалкогольной жировой болезни печени [38].

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о диагностической ценности соотношения показателей АлАТ/АсАТ как нового маркера инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [39, 40].

У пациентов с ожирением и неалкогольной жировой дистрофией печени прием коэнзима Q10 приводил к снижению окружности талии, уровня АсАТ и общей прооксидантной активности

крови [41]. На фоне приема коэнзима Q10, несмотря на отсутствие статистически значимого изменения уровня адипокинов (васпина, химерина, пентраксина-3), была выявлена корреляция между изменением уровня глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста и уровнем адипокинов.

При ожирении жировая ткань представляет собой эндо- и паракринный орган, который регулирует выработку адипокинов и других молекул, в частности цитокинов, ростовых факторов и др. [16, 42–44]. Один из адипокинов — васпин, синтезируемый преимущественно в висцеральном депо жировой ткани, считается показателем инсулинорезистентности. Другой адипокин, синтезируемый преимущественно в подкожной жировой ткани — химерин, — обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным свойствами. У детей с ожирением и артериальной гипертензией (средний возраст 13 лет) было выявлено достоверное повышение уровня васпина [45].

У больных с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени отмечалось повышение уровня химерина, что коррелировало с индексом массы тела, уровнем общего холестерина и триглицеридов крови, индексом НОМА-IR, уровнем глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста, АсАТ и АлАТ. В то же время достоверное снижение уровня васпина не коррелировало с перечисленными показателями [46].

R.M. Mantovani и соавт. [47] провели исследование показателей метаболического синдрома, уровня адипокинов, а также растворимых рецепторов ФНО 1-го типа у детей и подростков с нормальной массой, с повышенной массой и с ожирением. Уровень растворимых рецепторов ФНО 1-го типа у детей с ожирением был достоверно выше, чем у других групп без статистически значимых различий между группами с нормальной и повышенной массой тела. Уровень лептина и резистина был выше у детей с ожирением и повышенной массой (без статистически значимых различий между этими группами) по сравнению с этим показателем у детей с нормальной массой тела. Уровень адипонектина отрицательно коррелировал с индексом массы тела. Лептин, резистин и растворимые рецепторы ФНО 1-го типа положительно коррелировали с индексом массы тела [47].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что у пациентов с неалкогольным ожирением печени пероральный прием коэнзима Q10 в дозе 100 мг/сут в течение 4 нед привел к достоверному снижению в плазме крови уровней АсАТ, ГГТ, СРБ, ФНО-альфа, а также выраженности повреждения печени по данным ультразвукового исследования. Одновременно отмечалось повышение уровней лептина и адипонектина без изменения уровня ИЛ-6 [48].

Вовлеченность коэнзима Q10 в патогенез ожирения, метаболического синдрома и ассоциированных с ними осложнений продемонстрирована в экспериментальных исследованиях. Регуляторный эффект коэнзима Q10 в отношении метаболизма жировой ткани показан на культуре клеток 3-T3-L1 преадипоцитов в исследовании S.K. Lee и соавт. [14]. Добавление коэнзима Q10 приводит к повышению уровня Ca^{2+} в цитоплазме, фосфорилированию АМФ-зависимых киназ, стимулирует экспрессию генов рецепторов, ответственных за пролиферацию пероксисом (PPAR $_{\alpha}$), блокирует адипогенез и дифференцировку преадипоцитов. На основании полученных данных сделан вывод об опосредованном через PPAR $_{\alpha}$ Ca-зависимом АМФ-киназном сигнальном пути супрессии дифференцировки адипоцитов.

В исследовании K. Chen и соавт. [15] на моделях *in vitro* (культура клеток HepG2) и *in vivo* (мыши линии C57BL/6J) подтверждена роль коэнзима Q10 как антиадипогенного фактора. В эксперименте *in vitro* клеточную культуру HepG2 инкубировали в течение 24 ч с 200 мкМ пальмовой кислотой с добавлением 10 мкМ или 100 мкМ коэнзима Q10. При этом внутриклеточное содержание общего холестерина и триглицеридов в присутствии коэнзима Q10 значительно снижалось. Коэнзим Q10 угнетал экспрессию белка 1c, участвующего в регуляции стеролов (SREBP-1c), ацетил-КоА-карбоксилазу, синтазу жирных кислот, которые участвуют в синтезе жиров. Кроме того, установлено стимулирующее действие коэнзима Q10 на экспрессию PPAR $_{\alpha}$ и карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (CPT-1), участвующих в окислении жирных кислот. В ходе исследования *in vivo* мыши в возрасте 4 нед ($n=24$) были разделены на 3 группы в зависимости от получаемой диеты: 1-я группа — обычная диета; 2-я группа — с повышенным содержанием жиров; 3-я группа — с повышенным содержанием жиров и коэнзимом Q10. При добавлении коэнзима Q10 к рациону животных в дозе 1800 мг на 1 кг сухого корма в течение 4 нед установлено, что коэнзим Q10 оказывает нормализующее действие на массу животных, уменьшает проявления неалкогольной жировой дистрофии печени (по данным гистологии и биохимическим показателям — биомаркерам повреждения печени АлАТ и АсАТ), а также уменьшает уровень в плазме триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности [15].

Гепатопротективный эффект коэнзима Q10 был исследован в работе A.A.S. Saleh и соавт. [49] на модели повреждения печени после однократного перорального приема акриламида в дозе 15 мг/кг. На этом фоне животные получали коэнзим Q10 в дозе 200 мг/кг/сут перорально. В качестве биохимических показателей повреждения печени оценивался уровень ферментов АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, показатели окислительного стресса: уровень восста-

новленного глутатиона, малонового диальдегида, миелопероксидазы, а также провоспалительных цитокинов: ИЛ-1В, ИЛ-6, ФНО-альфа. Прием коэнзима Q10 уже через 2 нед достоверно снижал уровень маркеров повреждения печени, уровень провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса [49].

На другой модели повреждения печени тиацетамидом (350 мг/кг внутривнутрибрюшинно) коэнзим Q10 (дозах 5 и 10 мг/кг/сут внутривнутрибрюшинно) также оказывал гепатопротективное действие: снижал уровень АЛАТ и АсАТ, по данным гистологического исследования печени уменьшал проявления некроза, воспалительную клеточную инфильтрацию. У животных также улучшалась неврологическая симптоматика, уменьшались проявления депрессии [50].

Ингибирующее влияние коэнзима Q10 на экспрессию генов синтаз жирных кислот, ацетил-КоА-карбоксилазы, ответственных за синтез эндогенных липидов, было выявлено в исследовании М.С. Сагтопаи и соавт. [13] на мышцах линии ob/ob. На экспериментальной модели сахарного диабета 2-го типа у мышей линии ККАу показано ингибирующее влияние коэнзима Q10 на липидный обмен при ожирении. Ежедневное употребление восстановленной формы коэнзима Q10 приводило к значительному сокращению белой жировой ткани, изменяло экспрессию транскрипционных факторов, регулирующих метаболизм липидов в бурой жировой ткани. В печени восстановленная форма коэнзима Q10 снижала уровень внутриклеточного кальция и таким образом ингибировала фосфорилирование кальцийзависимых киназ II (CaMKII), ингибировала экспрессию генов фосфодиэстеразы 4-го типа, ключевого фермента деградации цАМФ. Повышение уровня цАМФ приводило к активации АМФ-зави-

симых киназ, способствуя окислительной деградации липидов, ингибированию синтеза жирных кислот *de novo*, что в итоге замедляло развитие и прогрессирование ожирения и сахарного диабета 2-го типа у мышей [51].

Результаты метаанализов клинических исследований у больных с ожирением и метаболическим синдромом подтверждают экспериментально доказанную способность препаратов коэнзима Q10 влиять на отдельные провоспалительные факторы – снижать уровни ФНО-альфа, СРБ, ИЛ-6 [52, 53], а также понижать уровни глюкозы (при проведении перорального глюкозотолерантного теста), гликозилированного гемоглобина, инсулина, индекса НОМА-IR, триглицеридов [54]. Оценка эффективности коэнзима Q10 при ожирении осложняется различием доз, отсутствием в опубликованных исследованиях полной информации о физической активности, пищевом поведении и рационе пациентов и др. [55].

Таким образом, продолжается поиск биохимических маркеров метаболических нарушений при ожирении. Сопряженные с ожирением факторы (гипергликемия, повышенный уровень липидов, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, гиперлептинемия, дисфункция эндотелия, нарушение дыхательной функции митохондрий, дефицит минералов и микроэлементов и др.) формируют и усиливают окислительный стресс, что делает его неотъемлемой составляющей патогенеза ожирения и возможных осложнений. Ввиду важной роли коэнзима Q10 в антиоксидантной защите тканей обсуждаются взаимосвязь ожирения, а также метаболических нарушений с эндогенным уровнем коэнзима Q10 и возможность его использования для фармакологической коррекции указанных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 1–17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
2. Qasim A., Turcotte M., de Souza R.J., Samaan M.C., Champredon D., Dushoff J. et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev* 2018; 19(2): 121–149. DOI: 10.1111/obr.12625
3. Cercato C., Fonseca F.A. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11(74): 1–15. DOI: 10.1186/s13098-019-0468-0
4. Sepulveda A.R., Blanco M., Nova E., Marcos A., Martinez S.G., Carroles J.A. et al. Identifying the relationship between biological, psychosocial and family markers associated with childhood obesity: Case-control «ANOBAS» study. *Psychoneuroendocrinol* 2019; 110: 104428. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104428
5. Iyengar N.M., Gucalp A., Dannenberg A.J., Hudis C.A. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4270–4276. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4283
6. Garwood P., Chaib F., Brogan C. Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO. <http://www.whogis.com/media-centre/news/releases/2017/increase-childhood-obesity/en/> Ссылка активна на 23.10.2019
7. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 гг. Доклад Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними при поддержке Минздрава России. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/06/06/5573> [Adolescent obesity and related behavior: trends and social inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Report of the WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases with the support of the Russian Ministry of Health. (in Russ.)] Ссылка активна на 23.10.2019
8. Goossens G.H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts* 2017; 10(3): 207–215. DOI: 10.1159/000471488

9. *Cali A.M., Caprio S.* Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Horm Res* 2009; 71(1): 2–7. DOI: 10.1159/000178028
10. *Taksali S.E., Caprio S., Dziura J., Dufour S., Calh A.M., Goodman T.R. et al.* High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008; 57(2): 367–371. DOI: 10.2337/db07-0932
11. *Manna P., Jain S.K.* Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 10(13): 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
12. *Di Domenico M., Pinto F., Quagliuolo L., Contaldo M., Settembre G., Romano A. et al.* The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 540. DOI: 10.3389/fendo.2019.00540
13. *Carmona M.C., Lefebvre P., Lefebvre B., Galinier A., Benani A., Jeanson Y.* Coadministration of coenzyme Q prevents rosiglitazone-induced adipogenesis in ob/ob mice. *Int J Obes* 2009; 33(2): 204. DOI: 10.1038/ijo.2008.265
14. *Lee S.K., Lee J.O., Kim J.H., Kim N. You G.Y., Moon J.W. et al.* Coenzyme Q10 increases the fatty acid oxidation through AMPK mediated PPAR α induction in 3T3-L1 preadipocytes. *Cell Signal* 2012; 24(12): 2329–2336. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.07.022
15. *Chen K., Chen X., Xue H., Zhang P., Fang W., Chen X. et al.* Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. *Food Funct* 2019; 10(2): 814–823. DOI: 10.1039/c8fo01236a
16. *Smith M.M., Minson C.T.* Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol* 2012; 590(8): 1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036
17. *Abdali D., Samson S.E., Grover A.K.* How Effective Are Antioxidant Supplements in Obesity and Diabetes? *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 201–215. DOI: 10.1159/000375305
18. *Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D.* Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 8267234. DOI: 10.1155/2019/8267234
19. *Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y. et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–1761. DOI: 10.1172/JCI21625
20. *Sohet F.M., Neyrinck A.M., Pachikian B.D., de Backer F.C., Bindels L.B., Niklowitz P. et al.* Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(11): 1391–1400. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.07.008
21. *Andersen L.F., Jacobs D.R., Gross M.D., Schreiner P.J., Williams O.D., Lee D.-H.* Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: The CARDIA study. *Br J Nutr* 2006; 95: 358–365. DOI: 10.1079/bjn20051638
22. *Cox A.J., West N.P., Cripps A.W.* Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 207–215. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
23. *Wasim M., Awan F.R., Najam S.S., Khan A.R., Khan H.N.* Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet* 2016; 54(5): 565–572. DOI: 10.1007/s10528-016-9751-z
24. *Ghanemi A., Melouane A., Yoshioka M., St-Amand J.* Secreted protein acidic and rich in cysteine and bioenergetics: Extracellular matrix, adipocytes remodeling and skeletal muscle metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2019; 117: 105627. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105627
25. *Buie J.J., Watson L.S., Smith C.J., Sims-Robinson C.* Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol Dis* 2019; 132: 104580. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104580
26. *Бекезин В.В.* Окислительный стресс на фоне ожирения — ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков (обзорная статья). *Смоленский медицинский альманах* 2016; 3: 6–13. [Bekezin V.V. Oxidative stress against obesity is an early marker of metabolic syndrome in children and adolescents (review article). *Smolenskii meditsinskii al'manakh* 2016; 3: 6–13. (in Russ.)]
27. *Casagrande D., Waib P.H., Jordeo A.A.* Mechanisms of action and effects of the administration of Coenzyme Q10 on metabolic syndrome. *J Nutr Intermed Metab* 2018; 13: 26–32. DOI: 10.1016/j.jnim.2018.08.002
28. *Lee J.H., Park A., Oh K.J., Lee S.C., Kim W.K., Bae K.H.* The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. *Mol Sci* 2019; 20(19). DOI: 10.3390/ijms20194924
29. *Grenier-Larouche T., Galinier A., Casteilla L., Carpentier A.C., Tchernof A.* Omental adipocyte hypertrophy relates to coenzyme Q10 redox state and lipid peroxidation in obese women. *J Lipid Res* 2015; 56(10): 1985–1992. DOI: 10.1194/jlr.P058578
30. *Gvozdjakova A., Kucharska J., Tkacov M., Singh R.B., Hlavata A.* Ratio of lipid parameters to coenzyme Q10 could be used as biomarker of the development of early complications of obesity in children. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113(1): 21–25. DOI: 10.4149/bl_2012_005
31. *Muhtagorlu S., Kocak S.O., Cetin I., Ketci D.B.* Investigation of ischemia modified albumin and coenzyme Q10 levels in obese children with metabolic syndrome. *TJB* 2016; 41(6): 443–449. DOI: 10.1515/tjb-2016-0147
32. *Menke T., Niklowitz P., de Sousa G., Reinehr T., Andler W.* Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 121–127. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.06.015
33. *Pacifico L., Nobili V., Anania C., Verdecchia P., Chiesa C.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011; 17(26): 3082–3091. DOI: 10.3748/wjg.v17.i26.3082
34. *D'Adamo E., Castorani V., Nobili V.* The Liver in Children With Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 2(10): 514. DOI: 10.3389/fendo.2019.00514
35. *Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., Юркина А.С., Блинов Д.В.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в северо-западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG2). *Вестник СПбГУ. Медицина* 2017; 12(2): 118–135. [Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I., Yurkina A.S., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the north west region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG-2). *Vestnik SPbSU. Meditsina* 2017; 12 (2): 118–135. (in Russ.)] DOI: 10.21638/11701/spbul.2017.201
36. *Sookoian S., Pirola C.J.* Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: Their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18(29): 3775–3781. DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3775
37. *Lee Y., Han K.-D., Jung J.J., Lee K.H., Cho K.H., Kim Y.H.* Upper normal alanine aminotransferase range and insulin resistance in Korean adolescents: Korean national health and nutrition examination survey, 2009–2010. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1700–1706. DOI: 10.1007/s10620-015-4009-x
38. *Villanueva-Ortega E., Garcés-Hernández M.J., Herrera-Rosas A., Lopez-Alvarenga J.C., Laresgoiti-Servitje E., Escobedo G. et al.* Gender-specific differences in clinical and metabolic variables associated with NAFLD in a Mexican pediatric population. *Ann Hepatol* 2019; 18(5): 693–700. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.04.012
39. *Kawamoto R., Kohara K., Kusunoki T., Tabara Y., Abe M., Miki T.* Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase

- ratio is the best surrogatemarkers for insulin resistance in non-obese Japanese adults. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 117. DOI:10.1186/1475-2840-11-117
40. Zhao L., Cheng J., Chen Y., Li Q., Han B., Chen Y. et al. Serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is one of the best markers of insulin resistance in the Chinese population. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14: 64. DOI: 10.1186/s12986-017-0219-x
 41. Farhangi M.A., Alipour B., Jafarvand E., Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Archiv Med Res* 2014; 45(7): 589–595. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.001
 42. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85–97. DOI: 10.1038/nri2921
 43. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63(4): 250–259. DOI: 10.1016/j.jicc.2013.11.006
 44. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15(4): 6184–6223. DOI: 10.3390/ijms15046184
 45. Леженко Г.А., Гладун Е.В. Гормональные маркеры формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением. *Практическая медицина* 2012; 9(65): 129–132. [Lezhenko G.A., Gladun E.V. Hormonal markers of arterial hypertension formation in obese adolescents. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 9 (65): 129–132. (in Russ.)]
 46. Ismail S.M., Elgendy N.A., Sayed Z.H., Hameed A.A., Ahmad I.H., Althoqay A.A. Chemerin and vaspin as noninvasive biomarkers in the pathogenesis and diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Med Med Scie* 2019; 9(1): 7–13. DOI: 10.5923/j.ajmms.20190901.02
 47. Mantovani R.M., Rocha N.P., Magalhães D.M., Barbosa I.G., Teiheira A.L., Simoes E.S. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92(6): 624–630. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.015
 48. Farsi F., Mohammadshahi M., Alavinejad P., Rezazadeh A., Zarei M., Engali K.A. Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* 2016; 35(4): 346–353. DOI: 10.1080/07315724.2015.1021057
 49. Saleh A.A.S., Shahin M.I., Kelada N.A. Hepatoprotective effect of taurine and coenzyme Q10 and their combination against acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Trop J Pharm Res* 2017; 16(8): 1849–1855. DOI: 10.4314/tjpr.v16i8.14
 50. Ashkani-Esfahani S., Bagheri F., Emami Y., Esmaeilzadeh E. Protective effects of coenzyme Q10 on thioacetamide-induced acute liver damage and its correlation with behavioral, biochemical, and pathological factors. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18(8): e29166. DOI: 10.5812/ircmj.29166
 51. Xu Z., Huo J., Ding X., Yang M., Li L., Dai J. et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep* 2017; 7: 8253. DOI:10.1038/s41598-017-08899-7
 52. Zhai J., Bo Y., Lu Y., Liu C., Zhang L. Effects of Coenzyme Q10 on Markers of Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170172. DOI: 10.1371/journal.pone.0170172
 53. Cruz S.J., de Trevico A.C., de la Garza A.L. An Evidence-Based Review of Dietary Supplements on Inflammatory Biomarkers in Obesity 2018; 6(2): 284–293. DOI: 10.12944/CRNFSJ.6.2.04
 54. Huang H., Chi H., Liao D., Zou Y. Effects of coenzyme Q10 on cardiovascular and metabolic biomarkers in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Diab, Metab Syndr Obes* 2018; 11: 875–886. DOI: 10.2147/DMSO.S184301
 55. Saboori S., Rad E.Y., Mardani M., Khosroshahi M.Z., Nouri Y., Falahi E. Effect of Q10 supplementation on body weight and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2019; 13(2): 1179–1185. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.047

Поступила: 17.11.19

Received on: 2019.11.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей

Г.М. Летифов¹, Н.В. Бойко¹, Н.Г. Летинова²¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;²ГУЗ Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия им. С.С. Мнухина», Санкт-Петербург, Россия

Psychosomatic comorbid conditions in children with enuresis

G.M. Letifov¹, N.V. Boiko¹, N.G. Letifova²¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;²Mnuchin Children's Psychiatry Rehabilitation Centre, Saint Petersburg, Russia

Энурез представляет важную медицинскую и социально-психологическую проблему. Патофизиология энуреза остается невыясненной, ни одна из существующих теорий не может в полной мере объяснить его природу.

В статье проведен систематический анализ исследований, рассматривающих роль обструктивных нарушений дыхания во сне в возникновении энуреза. Указанные нарушения у детей чаще всего обусловлены гипертрофией лимфоэпителиального плоточного кольца и сопряжены с множеством сопутствующих расстройств: легочная гипертензия, отставание в развитии, снохождение, синдром дефицита внимания и гиперактивности, синдром обструктивного апноэ во сне, энурез. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии корреляции перечисленных синдромов.

Обструкция верхних дыхательных путей во время сна сопровождается повышением усилий дыхательной мускулатуры. Это вызывает увеличение отрицательного внутригрудного давления, что сопряжено с повышением содержания предсердного натрийуретического пептида и снижением секреции антидиуретического гормона. Хирургическое устранение обструкции дыхательных путей (аденотонзиллэктомия) в большинстве случаев приводит к значительному улучшению или полному исчезновению энуреза. Все это свидетельствует о необходимости комплексного междисциплинарного подхода к обследованию больных данной категории и их лечению с участием педиатров, психоневрологов и оториноларингологов.

Ключевые слова: дети, энурез, синдром обструктивного апноэ во сне, синдром дефицита внимания и гиперактивности, аденотонзиллэктомия.

Для цитирования: Летифов Г.М., Бойко Н.В., Летинова Н.Г. Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 30–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-30-36

Enuresis is a considerable medical and socio-psychological problem. The pathophysiology of enuresis remains unknown; none of the existing theories can explain its nature in full.

The article reviews the studies devoted to the role of obstructive sleep disturbances in the occurrence of enuresis. The mentioned sleep disturbances in children are associated with other related disorders: pulmonary hypertension, developmental delay, sleepwalking, attention deficit and hyperactivity disorder, obstructive sleep apnea syndrome and enuresis. Numerous studies confirm the correlation of the mentioned syndromes.

The obstruction of the upper respiratory tract during sleep is accompanied by an increase in the efforts of the respiratory muscles and negative intrathoracic pressure, which is associated with high atrial natriuretic peptide and low antidiuretic hormone levels. In most cases the surgical removal of respiratory tract obstruction (adenotonsillectomy) leads to significant improvement or complete resolution of enuresis. This category of patients requires a comprehensive interdisciplinary approach to the examination and treatment by the pediatricians, psycho-neurologists and ENT specialists.

Key words: children, enuresis, obstructive sleep apnea syndrome, attention deficit and hyperactivity disorder, adenotonsillectomy.

For citation: Letifov G.M., Boiko N.V., Letifova N.G. Psychosomatic comorbid conditions in children with enuresis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 30–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-30-36

Энурез — непроизвольное мочеиспускание во время сна в возрасте, когда уже должен быть достигнут контроль над функцией мочевого пузыря. Энурез может стать причиной развития множе-

ства социальных и психологических нарушений у ребенка, способствует невротизации личности и нарушению социальной адаптации [1]. Принято считать, что эта проблема приобретает клиническое значение после достижения ребенком 5 лет [2].

В зависимости от времени появления различают первичный и вторичный энурез. Первичный энурез продолжается без светлого промежутка после 5 лет. При вторичном энурезе после периода успешного ночного контроля мочеиспускания продолжительностью не менее 6 мес ребенок вновь мочится в постель. Энурез может быть моносимптомным и немонотимптомным, когда имеются другие нарушения функции мочевого пузыря.

Патофизиология энуреза, несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Летифов Гаджи Муталибович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом неонатологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5094-7599 e-mail: gmlatifov@yandex.ru

Бойко Наталья Владимировна — д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1316-5061

344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Летинова Нелли Гаджиевна — врач-психиатр Центра восстановительного лечения «Детская психиатрия им. С.С. Мнухина»

197022 Санкт-Петербург, ул. Чапыгина, д. 13

остается до конца неясной. По современным представлениям, энурез может быть обусловлен задержкой физиологического созревания нервной системы, генетическими факторами, нарушением секреции антидиуретического гормона, урологической патологией и инфекциями мочевыводящих путей, действием психологических факторов и стресса, низкой функциональной емкостью мочевого пузыря, аллергическими заболеваниями, патологией головного и спинного мозга, эндокринными заболеваниями [3–6].

Феномен ночного энуреза можно охарактеризовать как неспособность проснуться при наличии побуждений к мочеиспусканию. Родители пациентов с энурезом часто сообщают, что их дети слишком крепко спят [7]. Это может быть предвзятым мнением, поскольку родители здоровых детей редко пытаются разбудить их среди ночи.

Данные об особенностях сна у детей с энурезом противоречивы. Из публикации Е. Radvanska и соавт. [8] следует, что дети с энурезом, как правило, спят крепче, чем другие, в то время как некоторые авторы утверждают, что у детей с ночным недержанием мочи сон поверхностный [9] или они спят так же, как и дети контрольной группы [10]. Исследование С.К. Yeung и соавт. [9] показало, что дети с тяжелой формой энуреза (≥ 5 «мокрых ночей» в неделю) спали более поверхностно, но не просыпались перед мочеиспусканием.

Без сомнения, представляют интерес для изучения изменения физиологии головного мозга у пациентов с ночным недержанием мочи. У детей с энурезом чаще наблюдается повышенная возбудимость коры головного мозга, но при этом они не способны полностью проснуться. Возбуждение коры больших полушарий связано с нестабильными сокращениями мочевого пузыря, что наводит на мысль о парадоксальном подавлении процессов пробуждения сигналами из мочевого пузыря. V. Cohen-Zrubavel и соавт. [11] анализировали сон детей с ночным энурезом в привычных им домашних условиях. По сравнению со сном здоровых детей сон пациентов с энурезом был поверхностным, прерывистым и неглубоким, а в дневные часы отмечалась повышенная сонливость. Подобная феноменология связана с эпизодами энуреза, а также с попытками предотвратить недержание мочи в течение ночи. Повышенная сонливость и нарушения сна могут также мешать пробуждению ребенка.

В исследовании возбудимости коры головного мозга методом транскраниальной магнитной стимуляции пациенты с ночным энурезом демонстрировали патологически повышенную возбудимость и снижение функции ингибирующих компонентов головного мозга, что свидетельствует о морфофункциональной неполноценности ЦНС [12]. Таким образом, гипотеза, что аномально глубокий сон у детей способствует ночному энурезу, не находит

однозначных научных подтверждений. Неясно, является ли энурез вторичным проявлением нарушений сна или патологией передачи нервных импульсов от мочевого пузыря к головному мозгу.

Одной из причин энуреза у детей служат обструктивные нарушения дыхания в период сна. Основной причиной обструкции дыхательных путей в детском возрасте служит гипертрофия лимфоэпителиального глоточного кольца. Обструкция дыхательных путей наблюдается в основном в положении ребенка на спине, когда под воздействием гравитации и расслабления мышц глотки увеличенные в объеме небные и глоточная миндалины заполняют носовое и ротоглоточное пространство, вызывая временное закрытие дыхательных путей с последующим апноэ и падением насыщения крови кислородом.

Обструктивные нарушения дыхания сна у детей могут иметь различную степень тяжести: от храпа до синдрома повышенной резистентности дыхательных путей, обструктивной гипервентиляции и синдрома обструктивного апноэ во сне [13]. Обструктивные нарушения дыхания во сне могут способствовать появлению/сохранению энуреза даже при легкой степени выраженности — при храпе. По результатам исследования Е.Ι. Alexopoulos и соавт. [14] в популяционной когорте детей 5–14 лет, распространенность ночного энуреза (ночное недержание мочи не менее одной ночи в неделю) составила 7,4% у пациентов с храпом и 2% — у детей без храпа. В аналогичной когорте в США частота ночного энуреза (недержание мочи по меньшей мере от 2 до 6 раз в месяц) у детей в возрасте 5–7 лет составляла 26,9% среди храпящих пациентов и 11,6% у детей, не страдающих храпом.

Н.В. Karakas и соавт. [15], обследовав 225 детей в возрасте 5–16 лет, находившихся на лечении в клинике урологии, разделили их на группу детей, имевших ночной энурез, и контрольную группу для выявления всех аномалий легочной вентиляции во время сна в обеих группах. Статистически значимые различия между группами были обнаружены в наличии аденоидов ($p=0,016$), искривления перегородки ($p=0,017$) и храпа ($p=0,007$), что позволяет считать подобную патологию верхних дыхательных путей клинически значимой в диагностике и терапии энуреза.

Энурез наблюдается у 8–47% детей с синдромом обструктивного апноэ во сне [16–20]. Корреляция между энурезом и данным синдромом продемонстрировано в нескольких исследованиях. R.C. Wang и соавт. [17] обследовали 82 ребенка с синдромом обструктивного апноэ во сне, подтвержденным данными полисомнографии. Множественный регрессионный анализ показал, что из всех клинических симптомов (храп, ротовое дыхание, размер небных миндалин и др.) только наличие энуреза имеет достоверную прогностическую значимость для выявления данного синдрома — 46%. И наоборот, когортное

исследование J.L. Goodwin и соавт. [18], включающее множество параметров полисомнографии, продемонстрировало, что наличие энуреза более вероятно у детей с нарушениями дыхания во время сна, чем в их отсутствие.

В крупном обзоре литературы A. Jeyakumar [19], собравшем материалы исследований за 30 лет, был изучен вопрос коморбидности ночного энуреза и синдрома обструктивного апноэ во сне. Общее число детей с данным синдромом в 30 исследованиях составило 3550, из них у 1113 имелся диагноз ночного энуреза. В 7 исследованиях ($n=1360$) получены данные о пациентах, которым была произведена аденотонзиллэктомия в связи с синдромом обструктивного апноэ во сне и которые наблюдались в дальнейшем по поводу динамики энуреза. Дооперационная распространенность энуреза составила 31% (у 426 из 1360), послеоперационная — 16% (у 95 из 587 обследованных после операции; $p<0,0002$), что позволило исследователям убежденно заявить о связи ночного энуреза и обструктивного апноэ во сне и непосредственном улучшении в состоянии пациентов после хирургического лечения.

P.J. Thottam и соавт. [21] также выбрали объектом изучения детей, у которых отмечалось исчезновение ночного энуреза после аденотонзиллэктомии. После операции у 51,4% детей прекратились эпизоды ночного недержания мочи. У детей с тяжелой формой синдрома обструктивного апноэ во сне и пролонгированной второй стадией сна было в 3,4 раза больше шансов на излечение энуреза после операции. Эти результаты свидетельствуют не только о связи синдрома обструктивного апноэ во сне с ночным недержанием мочи, но и о роли здорового сна в терапии дизурических явлений и об определенной возможности прогнозирования исхода лечения коморбидной патологии.

Механизм участия синдрома обструктивного апноэ во сне в возникновении или поддержании энуреза до конца не выяснен. Однако устранение обструкции верхних дыхательных путей путем аденотомии или аденотонзиллэктомии сопровождается прекращением энуреза у 31–76% детей [19, 22–25].

Большинство авторов сообщают о положительном воздействии хирургического устранения обструкции дыхательных путей на энурез. Тем не менее в литературе имеется информация и об отсутствии зависимости энуреза от гипертрофии небных миндалин. С.М. Kalorin и соавт. [26] не отметили существенного улучшения после тонзиллэктомии у детей, страдающих энурезом, в отличие от группы детей, подвергнутых аденотомии, и высказали предположение, что положительные результаты тонзиллэктомии, отслеживаемые на протяжении послеоперационного периода в течение нескольких месяцев и даже лет, отражают спонтанную ремиссию, поскольку известно, что распространенность энуреза уменьшается по мере взросления ребенка [27]. Точка зрения этих авторов [26] не лишена оснований, поскольку основной вклад в формирование синдрома обструктивного апноэ во сне вносит гипертрофия глоточной миндалины, а небные миндалины обеспечивают его усугубление вследствие развития фарингеального стридора.

Из доступной нам литературы мы выбрали исследования, отражающие динамику энуреза у детей с нарушениями дыхания во сне (храп и синдром обструктивного апноэ во сне). Поскольку таких исследований оказалось немного, мы включили в нижеследующую таблицу и те, в которых возраст детей был менее 5 лет.

Из приведенных в таблице данных следует, что частота энуреза у детей с нарушениями дыхания

Таблица. Частота энуреза у детей, страдающих нарушениями дыхания во сне, до и после аденотонзиллэктомии
Table. The frequency of enuresis in children suffering from respiratory disorders in a dream, before and after adenotonsillectomy

Авторы, год публикации	До операции			После аденотонзиллэктомии		
	$n1$	$n2$	возраст, годы	$n3$	$n4$	t
U. Cinar и соавт. [28]	321	111	5–16	74	24	3
F. Firozi и соавт. [25]	86	36	3–6	86	13	10
D.J. Weissbach и соавт. [24]	144	42	4–16	27	0	12
S. Basha и соавт. [20]	326	107	2–18	57	9	44
U. Aydil и соавт. [29]	64	31	6–16	10	4	3–10
M.S. Ahmadi и соавт. [30]	420	97	$4,0\pm 1$,	420	46	3
S. Park и соавт. [31]	183	17	$8,2\pm 2,8$	183	4	
B.T. Somuk и соавт. [32]	75	26	5–16	75	12	
Всего	1619	467		932	112	

Примечание. $n1$ — число детей с гипертрофией лимфоэпителиального глоточного кольца, сопровождающейся обструктивными нарушениями дыхания в период сна (храпом или синдромом обструктивного апноэ во сне); $n2$ — число детей, страдающих энурезом; $n3$ — число повторно обследованных после операции; $n4$ — число детей с сохранившимся энурезом после операции; t — период послеоперационного наблюдения в месяцах.

во время сна составляет от 9,29% [31] до 48,43% [29], в среднем 29,82%. Следует отметить, что в малых выборках распространенность энуреза значительно выше, чем в больших, и это наводит на мысль об определенной направленности отбора в упомянутых исследованиях. Приведенные в таблице данные свидетельствуют о высокой эффективности аденотонзиллэктомии для лечения энуреза у детей с нарушениями дыхания во сне: до операции 29,82% страдали энурезом, после операции их число сократилось в среднем до 7% (по данным 8 исследований) и энурез полностью исчез (по данным D.J. Weissbach и соавт.) [24]. Следует отметить недостатки перечисленных исследований: дизайн большинства из них не предусматривал выполнения полисомнографии, которая была заменена опросниками, в некоторые исследования были включены дети младше 5 лет, отсутствовали контрольные группы.

Исчезновение энуреза после аденотонзиллэктомии отмечено во многих работах. Учитывая тот факт, что показания к выполнению операций на лимфоэпителиальном глоточном кольце определяются в основном по клиническим данным [33], целесообразно отметить необходимость консультации оториноларингологом детей, страдающих энурезом [34].

Синдром обструктивного апноэ во сне у детей сопряжен с множеством сопутствующих нарушений: легочная гипертензия, отставание в развитии, снохождение, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ; attention deficit hyperactivity disorder, ADHD). СДВГ, характеризующийся такими симптомами, как трудности концентрации внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность в поведении [35], может быть ассоциирован с дизурическими явлениями и нарушением перистальтики кишечника [36], а также с энурезом [37].

Наличие связи СДВГ и энуреза у детей доказано в нескольких исследованиях. Р. Yusefichaijan и соавт. [38] обследовали 92 ребенка с гиперактивным мочевым пузырем и сравнили данные с контрольной группой. Результаты исследования показали, что у детей с гиперактивным мочевым пузырем (35,9%) СДВГ встречается достоверно чаще, чем у детей контрольной группы (19,6%). J. Elia и соавт. [39] провели поиск генетических маркеров, а также оценили вероятность корреляции СДВГ с ночным недержанием мочи. Распространенность ночного энуреза составила 16,9% для всей когорты ($n=344$), и в группе детей с ночным недержанием мочи отмечалась большая вероятность наличия симптомов гиперактивности, чем в контрольной.

Для изучения коморбидности энуреза и СДВГ J. Quintero [40] обследовал более 1500 детей, разделив их на две возрастные группы (4–11 и 12–18 лет). Среди пациентов с СДВГ в возрасте 4–11 лет 80,7% страдали ночным недержанием мочи. В той же возрастной группе детей без СДВГ только у 4,2% отме-

чался ночной энурез. Распространенность энуреза при оценке всех возрастных групп составила 3,68% у пациентов с СДВГ и 1,66% у пациентов без такового. Таким образом, распространенность ночного недержания мочи у детей с СДВГ в 2,7 раза выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,012$).

Помимо связи описанных синдромов, нельзя не отметить определенное влияние СДВГ на динамику и прогноз лечения ночного энуреза: у детей с СДВГ в 3 раза повышен риск формирования стойких дизурических расстройств, не поддающихся терапии в течение нескольких лет [41]. СДВГ, как и многие другие психические расстройства детского возраста, снижение самооценки, когнитивные проблемы и общее психологическое неблагополучие ребенка, рассматриваются как состояния, ассоциированные с энурезом.

A. Mohsenzadeh и соавт. [42] обследовали пациентов с первичным энурезом с целью выявления любых поведенческих расстройств. Было установлено, что 43% детей страдают от тревожных расстройств, 34% имеют нарушения сна, 4% — сниженную успеваемость в школе. Среди поведенческих расстройств чаще всего встречались гиперактивность и повышенная тревожность. Для мальчиков были характерны такие состояния, как расстройства пищевого поведения и нарушения сна, в то время как девочки больше страдали от чувства печали и общего снижения настроения. Очевидная корреляция и коморбидность СДВГ и ночного энуреза делает психологическое консультирование обязательным для детей с одной из обозначенных патологий, а также подтверждает необходимость просвещения родителей пациентов о возможных психологических проблемах ребенка с недержанием мочи.

Обсуждение и заключение

Обструктивные нарушения дыхания во время сна у детей чаще всего являются следствием гипертрофии лимфоэпителиального глоточного кольца и ассоциированы со множеством психосоматических синдромов, таких как синдром обструктивного апноэ во сне, СДВГ и энурез. Патологические механизмы возникновения энуреза в этих случаях до конца не изучены, но представляются следующим образом.

Обструкция верхних дыхательных путей во время сна сопровождается повышением усилий дыхательной мускулатуры [43]. Это вызывает увеличение отрицательного внутригрудного давления, что, в свою очередь, сопряжено с повышением образования предсердного натрийуретического пептида. Последний принимает участие в регуляции водно-электролитного обмена, оказывая натрийуретический и диуретический эффекты, противоположные действию ренин-ангиотензиновой системы, и вызывая понижение уровня антидиуретического

гормона [44, 45]. Установлено, что у детей с энурезом уровень предсердного натрийуретического пептида выше [46], а содержание антидиуретического гормона ниже [45, 47, 48], чем у здоровых детей. При наличии обструктивных нарушений дыхания у детей с энурезом уровень предсердного натрийуретического пептида еще больше возрастает [46], коррелирует с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне [49] и нормализуется после аденотонзиллэктомии [50, 45]. Систематический обзор K.J. Lehmann и соавт. [51], содержащий метаанализ 18 исследований (890 детей старше 5 лет) показал, что полное исчезновение энуреза после аденотонзиллэктомии достигнуто в среднем в 51% случаев (43–60%), улучшение – в 20% (14–27%).

Большинство исследований свидетельствует об исчезновении энуреза или значительном сокращении числа «мокрых ночей» после хирургической ликвидации синдрома обструктивного апноэ во сне: D.J. Weider и соавт. [52] сообщили об улучшении у 76% детей, подвергнутых аденотонзиллэктомии,

S. Basha и соавт. [28] – о 84,2% положительном результате и прекращении энуреза у 61,4% детей, H.B. Karakas и соавт. [23] – об исчезновении энуреза у 71,5% оперированных детей. Эти данные свидетельствуют об эффективности аденотонзиллэктомии в лечении энуреза, поскольку спонтанное его разрешение в результате роста ребенка в промежутки 5–15 лет составляет 15% за год [53, 54].

Следует отметить, что ни одно исследование не содержит объяснения, почему в ряде случаев энурез сохранялся после ликвидации обструкции дыхательных путей во время сна, поэтому остается неясным, каковы должны быть в этих случаях критерии отбора детей на хирургическое лечение.

Таким образом, энурез в детском возрасте характеризуется частой коморбидностью с психозоматическими и соматическими патологическими состояниями организма, что требует комплексного междисциплинарного подхода к обследованию больных данной категории и его лечению с участием педиатров, психоневрологов и оториноларингологов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Морозов С.Л., Длин В.В., Слонимская М.М. Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(5): 92–95. [Morozov S.L., Dlin V.V., Slonimskaya M.M. Psychosocial aspects of micturition disorders in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(5): 92–95. (in Russ.)]
2. Длин В.В., Агапов Е.Г., Морозов С.Л. Сравнительная эффективность двух форм минирина у детей с первичным ночным энурезом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 5: 125–129. [Dlin V.V., Agapov E.G., Morozov S.L. Comparative efficacy of two Minirin Formulations in children with primary nocturnal enuresis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 5:125–129. (in Russ.)]
3. Морозов С.Л., Длин В.В., Гусева Н.Б., Слонимская М.М., Тонких Е.В. Современный подход к терапии моносимптомного энуреза у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(4): 210–211. [Morozov S.L., Dlin V.V., Guseva N.B., Slonimskaya M.M., Tonkikh E.V. Modern approach for the treatment monosymptomatic enuresis in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 210–211. (in Russ.)]
4. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Карапетыан-Миценко А.Г., Костоева З.А. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии 2016; 1(18): 56–61. [Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Karapetyan-Mizenko A.G., Kostoeva Z.A. Features of the hormonal status and the adaptive reactions in the vulvovaginitis in girls with various diseases of urinary organs. Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii 2016; 1(18): 56–61. (in Russ.)]
5. Морозов С.Л., Длин В.В., Гусева Н.Б., Слонимская М.М., Тонких Е.В. Современный подход к терапии моносимптомного энуреза у детей. Нефрология 2016; 20(3): 102–107. [Morozov S.L., Dlin V.V., Guseva N.B., Agapov E.G. Modern approaches to treatment of monosymptomatic enuresis in children. Nefrologiya 2016; 20(3): 102–107. (in Russ.)]
6. Jain S., Bhat G.C. Advances in the management of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children. Paed Int Child Health 2016; 36(1): 7–14. DOI: 10.1179/2046905515y.0000000023
7. Wille S. Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioral patterns. Acta Paediatr 1994; 83 (7): 772. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13136.x
8. Radvanska E., Kovács L., Rittig S. The role of bladder capacity in antidiuretic and anticholinergic treatment for nocturnal enuresis. J Urol 2006; 176(2): 764–768. DOI: 10.1016/s0022-5347(06)00595-7
9. Yeung C.K., Diao M., Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. N Engl J Med 2008; 358(22): 2414. DOI: 10.1056/nejmc 0706528
10. Bader G., Nevéus T., Kruse S., Sillén U. Sleep of primary enuretic children and controls. Sleep 2002; 25(5): 579–583. DOI: 10.1093/sleep/25.5.573
11. Cohen-Zrubavel V., Kushnir B., Kushnir J., Sadeh A. Sleep and Sleepiness in Children with Nocturnal Enuresis. Sleep 2011; 34(2): 191–194. DOI: 10.1093/sleep/34.2.191
12. Khedr E.M., Abo-Elfetoh N., Elbeh K.A., Baky A.A., Gamal R.M., El Hammady D., Korashy F. Transcranial magnetic stimulation identifies cortical excitability changes in monosymptomatic nocturnal enuresis. Neurophysiol Clin 2015; 45(2): 151–158. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.02.001
13. Kaditis A., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. Sleep Med 2012; 13(3): 217–227. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.09.009
14. Alexopoulos E.I., Kostadima E., Pagonari I., Zintzaras E., Gourgoulis K., Kaditis A.G. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. Urology 2006; 68 (2): 406–409. DOI: 10.1016/j.urology. 2006.02.021
15. Karakas H.B., Mazlumoglu M.R., Simsek E. The role of upper airway obstruction and snoring in the etiology of monosymptomatic nocturnal enuresis in children. Eur Arch Otorhino-

- laryngol 2017; 274 (7): 2959–2963. DOI: 10.1007/s00405-017-4558-z
16. Brooks L.J., Topol H. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003; 142(5): 515–518. DOI: 10.1067/mpd.2003.158
 17. Wang R.C., Elkins T.P., Keech D., Wauquier A., Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118 (1): 69–73. DOI: 10.1016/s0194-5998(98)70377-8
 18. Goodwin J.L., Kaemingk K.L., Fregosi R.F., Rosen G.M., Morgan W.J., Smith T., Quan S.F. Parasomnias and sleep disordered breathing in Caucasian and Hispanic children – the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *BMC Med* 2004; 2(1): 2–14. DOI: 10.1186/1741-7015-2-14
 19. Jeyakumar A., Rahman S.I., Armbricht E.S., Mitchell R. The association between sleep disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope* 2012; 122 (8): 1873–1877. DOI: 10.1002/lary.23323
 20. Basha S., Bialowas C., Ende K., Szeremeta W. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2005; 115(6): 1101–1103. DOI: 10.1097/01.mlg.0000163762.13870.83
 21. Thottam P.J., Kovacevic L., Madgy D.N., Abdulhamid I. Sleep architecture parameters that predict postoperative resolution of nocturnal enuresis in children with obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122(11): 690–694. DOI: 10.1177/000348941312201105
 22. Бойко Н.В., Бачурина А.С., Оксенюк О.С., Колмакова Т.С. Лечение послеоперационного воспаления после тонзиллэктомии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(1): 93–97. [Boiko N.V., Bachurina A.S., Oksenyuk O.S., Kolmakova T.S. Postoperative inflammation treatment after tonsillectomy in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2016; 95(1): 93–97. (in Russ.)]
 23. Weider D.J., Sateia M.J., West R.P. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105(3): 427–432. DOI: 10.1177/019459989110500314
 24. Weissbach A., Leiberman A., Tarasiuk A. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(8): 1351–1356. DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.01.011
 25. Firoozi F., Batniji R., Aslan A.R. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol* 2006; 175(5): 1885–1888. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)00935-3
 26. Kalorin C.M., Mouzakes J., Gavin J.P., Davis T.D., Feustel P., Kogan B.A. Tonsillectomy does not improve bedwetting: results of a prospective controlled trial. *J Urol* 2010; 184(6): 2527–2531. DOI: 10.1590/s1677-55382011000300032
 27. Длин В.В., Морозов С.Л., Гусева Н.Б. Эффективность минирин у детей с нарушениями мочеиспускания. Эффективная фармакотерапия 2014; 16: 12–16. [Dlin V.V., Morozov S.L., Guseva N.B. Efficacy of Minirin in childhood urination disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 16: 12–16. (in Russ.)]
 28. Cinar U., Vural C., Cakir B., Topuz E., Karaman M.I., Turgut S. Nocturnal enuresis and upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59(2): 115–118. DOI: 10.1016/s0165-5876(01)00463-3
 29. Aydil U., Iseri E., Kizil Y., Bodur S., Ceylan A., Uslu S. Obstructive upper airway problems and primary enuresis nocturnal relationship in pediatric patients: reciprocal study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 235–239.
 30. Ahmadi M.S., Amirhassani S., Poorolajal J. The effect of adenotonsillectomy on pediatric nocturnal enuresis: a prospective cohort study. *Iran J Otorhinolaryngol* 2013; 25(70): 37–40. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.05.012
 31. Park S., Lee J.M., Sim C.S., Kim J.G., Nam J.G., Lee T.H., Han M.W. et al. Impact of adenotonsillectomy on nocturnal enuresis in children with sleep-disordered breathing: A prospective study. *Laryngoscope* 2016; 126(5): 1241–1245. DOI: 10.1002/lary.25934
 32. Somuk B.T., Bozkurt H., Göktas G., Demir O., Gürbüzler L., Eyibilen A. Impact of adenotonsillectomy on ADHD and nocturnal enuresis in children with chronic adenotonsillar hypertrophy. *Am J Otolaryngol* 2016; 37(1): 27–30. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.08.003
 33. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В., Лодочкина О.Е., Филоненко Н.А. Значение показателей антирептолизина О при определении показаний к тонзиллэктомии у детей. *Вестник оториноларингологии* 2018; 83(4): 73–77. DOI: 10.17116/otorino201883473 [Boiko N.V., Kim A.S., Stagnieva I.V., Lodochkina O.E., Filonenko N.A. The significance of antistreptolysin O characteristics for the determination of indications for tonsillectomy in the children. *Vestnik otorinolaringologii* 2018; 83(4): 73–77. (in Russ.)]
 34. Kovacevic L., Jurewicz M., Dabaja A., Thomas R., Diaz M., Madgy D.N., Lakshmanan Y. Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: should they see otolaryngology first? *J Pediatr Urol* 2013; 9(2): 145–150. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.12.013
 35. Millichap J.G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121(2): 358–365. DOI: 10.1542/peds.2007-1332
 36. Yang T.K., Guo Y.J., Chen S.C., Chang H.C., Yang H.J., Huang K.H. Correlation between symptoms of voiding dysfunction and attention deficit disorder with hyperactivity in children with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2012; 187: 656–661. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.016
 37. Baeyens D., Roeyers H., Hoebeke P., Verte S., Van H.E., Walle J.V. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2004; 171: 2576–2579. DOI: 10.1097/01.ju.0000108665.22072.b2
 38. Yousefichaijan P., Sharafkhah M., Rafiei M., Salehi B. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children with overactive bladder; a case-control study. *J Renal Inj Prev* 2016; 5(4): 193–199. DOI: 10.15171/jrip.2016.41
 39. Elia J., Takeda T., Deberardinis R., Burke J., Accardo J., Ambrosini P.J. Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2009; 155: 239–244.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.02.031
 40. Quintero J. Enuresis and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents Department of Psychiatry. *Clinics Mother Child Health* 2014; 11(2): 160. DOI: 10.4172/2090-7214.1000160
 41. Baeyens D., Roeyers H., Demeyere I., Verté S., Hoebeke P., Vande Walle J. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a risk factor for persistent nocturnal enuresis in children: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1619–1625. DOI: 10.1080/08035250510041240
 42. Mohsenzadeh A., Ahmadipour S., Farhadi A., Shahkarami K. Study of behavioural disorders in children with primary enuresis. *Nord J Psychiatry* 2017; 71(3): 238–244. DOI: 10.1080/08039488.2016.1269834
 43. Zaffanello M., Piacentini G., Lippi G., Fanos V., Gasperi E., Nosetti L. Obstructive sleep-disordered breathing, enuresis and combined disorders in children: chance or related association? *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14400. DOI: 10.18621/eurj.410657
 44. Kimura K., Yamaguchi Y., Horii M., Kawata H., Yamamoto H., Uemura S., Saito Y. ANP is cleared much faster than BNP in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(7): 699–702. DOI: 10.1007/s00228-007-0309-1
 45. Kovacevic L., Lu H., Wolfe-Christensen C., Abdulhamid I., Thottam P.J., Luljuraj M. et al. Adenotonsillectomy normal-

- izes hormones and urinary electrolytes in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing. *Urology* 2015; 86(1): 158–161. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.011
46. Capdevila O.S., Crabtree V.M., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: a community-based study. *Pediatrics* 2008; 121(5): 1208–1214. DOI: 10.1542/peds.2007-2049
 47. Wille S., Aili M., Harris A., Aronson S. Plasma and urinary levels of vasopressin in enuretic and non-enuretic children. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28(2): 119–122. DOI: 10.3109/00365599409180486
 48. Aikawa T., Kasahara T., Uchiyama M. The arginine vasopressin secretion profile of children with primary nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 3): 41–44. DOI: 10.1159/000052242
 49. Kaditis A.G., Alexopoulos E.I., Hatzi F., Kostadima E., Kiafas M., Zakynthinos E., Gourgoulialis K. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 130(5): 1377–1384. DOI: 10.1378/chest.130.5.1377
 50. Yue Z., Wang M., Xu W., Hong L., Wang H. Secretion of antidiuretic hormone in children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Acta Otolaryngol* 2009; 129(8): 867–871. DOI: 10.1080/00016480802441762
 51. Lehmann K.J., Nelson R., MacLellan D., Anderson P., Romao R.L.P. The role of adenotonsillectomy in treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol* 2018; 14(1): 53e1–53e8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.07.016
 52. Weider D.J., Hauri P.J. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryng* 1985; 9(2): 173–182. DOI: 10.1016/s0165-5876(85)80018-5
 53. Forsythe W.I., Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974; 49(4): 259–263. DOI: 10.1136/adc.49.4.259
 54. Klackenberg G. Nocturnal enuresis in a longitudinal perspective. A primary problem of maturity and/or a secondary environmental reaction? *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(4): 453–457. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1981.tb05722.x

Поступила: 17.10.19

Received on: 2019.10.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции

О.И. Демина¹, Т.А. Чеботарева¹, Л.Н. Мазанкова¹, В.Б. Тетова^{1,2}, О.Н. Учаева¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection

O.I. Demina¹, T.A. Chebotareva¹, L.N. Mazankova¹, V.B. Tetova^{1,2}, O.N. Uchaeva¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

²Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

На основе анализа данных зарубежной и отечественной литературы представлены особенности инфекционного мононуклеоза, вызванного основными возбудителями из семейства *Herpesviridae*, течения заболевания в различных фазах инфекционного процесса. Выделены клинические и лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза, характерные для каждого из возбудителей. Выносятся на обсуждение вопросы, связанные с отсутствием единой терминологии для описания хронически протекающей герпесвирусной инфекции. Приводится обсуждение причин персистенции герпесвирусных инфекций, факторов риска неблагоприятного течения и исхода герпесвирусных инфекций.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 4-го типа, персистенция, хроническая инфекция.

Для цитирования: Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44

Based on the analysis of foreign and domestic literature, the article presents the features of infectious mononucleosis caused by the main pathogens from the *Herpesviridae* family, course of the disease at various phases of the infectious process. The article identifies clinical and laboratory manifestations characteristic of each pathogen. The authors discuss the issues related to the lack of the unified terminology for describing chronic herpes virus infection. The article discusses the causes of persistent herpes virus infections, risk factors for the adverse course and outcome of herpes virus infections.

Key words: children, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus type 4, persistence, chronic infection.

For citation: Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44

На современном этапе изучение герпесвирусных инфекций имеет чрезвычайно большую актуальность, наблюдается рост числа вызванных ими забо-

леваний, инфицирование популяции происходит уже на 3-м году жизни. Чаше отмечается сочетание нескольких вирусов, первая встреча с которыми может пройти бессимптомно, вызвать неспецифические клинические проявления, а также обусловить проявление типичного симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза [1, 2].

Инфекционный мононуклеоз — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся симптомокомплексом, включающим лихорадку, тонзиллит, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, а также изменениями в гемограмме — лимфоцитозом и наличием атипичных мононуклеаров. Выделение инфекционного мононуклеоза в отдельную болезнь появилось еще в конце XIX века, когда Н.Ф. Филатов описал синдром, названный «идиопатический аденит», позже определенный Р. Пфейффером как «железистая лихорадка» [3]. В 1920 г. был принят термин «инфекционный мононуклеоз», который предложили T. Sprunt и F. Evans.

Долгое время развитие инфекционного мононуклеоза связывали исключительно с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) — вирусом герпеса

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Демина Ольга Игоревна — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9511-0995 e-mail: demina91@mail.ru

Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6607-3793

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0895-6707

Тетова Вера Борисовна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; доц. кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4007-7622

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

Учаева Оксана Николаевна — асп. кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-2841-3264

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

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(1)

человека 4-го типа. Открытие многообразия герпесвирусов с середины XX века (в 1956 г. М.Г. Смит открыл цитомегаловирус — ЦМВ — вирус герпеса человека 5-го типа, в 1986 г. R.F. Jarrett описал вирус герпеса человека 6-го типа — ВГЧ-6) позволило установить их участие в этиологии инфекционного мононуклеоза. Ряд исследователей сообщают об этиологическом значении вирусов гриппа, аденовирусов [4–7], токсоплазмы гонди, вирусов гепатита А, В и С, микоплазмы, хламидии, но все сходится во мнении, что наибольший удельный вес в этиологии инфекционного мононуклеоза составляют все же ВЭБ и другие герпесвирусы [7–14]. Это нашло отражение в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Доля неуточненного мононуклеоза, по данным разных авторов, составляет от 2,9 до 32% [8, 15–18].

Синдромокомплекс инфекционного мононуклеоза необязательно развивается при первичной встрече с возбудителем. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный реактивацией хронической вирусной инфекции, может встречаться от 18,2 до 84,6% от всех случаев выявленного инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии у детей в разных возрастных группах [16, 19]. Кроме того, и при первичной или реактивированной ЦМВ-инфекции возможно развитие инфекционного мононуклеоза, причем лабораторная находка в виде реактивации вируса может указывать на сочетанную этиологию заболевания, так как при реактивированной ЦМВ-инфекции нередко обнаруживается реактивация ВЭБ [15].

По существующей классификации инфекционный мононуклеоз может протекать в типичной или атипичной форме [20]. Клиническая картина, по данным одних авторов, не зависит от фазы этиологически значимой инфекции [16], другие исследователи считают, что фаза инфекционного процесса играет значительную роль — при инфекционном мононуклеозе, обусловленном реактивацией инфекции, чаще развивается атипичная форма [21].

При первичной встрече с герпесвирусами клинические проявления инфекционного мононуклеоза развиваются только в 18% случаев [16]. В остальных случаях при ВЭБ- и ЦМВ-инфицировании возможно развитие первично-латентной инфекции, протекающей бессимптомно, заболевание может маскироваться под острую респираторную инфекцию. Первичная встреча с ВГЧ-6 может проявить себя как распространенное в младшем возрасте заболевание — «инфекционная экзантема», или «младенческая розеола», возможно появление фебрильных судорог, лихорадки без установленного очага инфекции [22].

В большинстве случаев инфекционный мононуклеоз самостоятельно купируется на протяжении 1–3 мес, однако могут быть исключения: течение заболевания более 3 мес называют затяжным, более 6 мес — хроническим [7, 20]. Такая классификация принята отечественными клиницистами. В нашей стране

для принятого в указанной классификации хронической формы инфекционного мононуклеоза нет устоявшегося определения. В целях описания этой формы разными авторами используются разные термины: «хронический мононуклеоз» [23, 24], «хроническое течение мононуклеоза с периодами реактивации» [9], «мононуклеоз, вызванный реактивацией инфекции» [15, 16]. Все указанные определения не встречаются в зарубежной литературе. Вместе с тем на персистенцию отдельных симптомов инфекционного мононуклеоза зарубежные авторы указывают в контексте постинфекционной астении и/или хронического течения ВЭБ-инфекции, используя термин «хроническая активная ВЭБ-инфекция» (chronic active Epstein-Barr virus infectious — CAEBV) [25–27]. Вероятнее всего, на современном этапе необходимо уточнять течение первого эпизода инфекционного мононуклеоза (острое, затяжное) и учитывать фазу вирусного процесса (первичная; реактивация). Поскольку инфекционный мононуклеоз — полиэтиологическое заболевание, при персистировании симптомов после первого эпизода болезни, на наш взгляд, целесообразнее вместо термина «хронический инфекционный мононуклеоз» использовать этиологический диагноз «хроническая ВЭБ-, ЦМВ- или ВГЧ-6 (моно-, микст- или комбинированная) инфекция», особенно с учетом того, что в иностранной литературе термин «хронический инфекционный мононуклеоз» не употребляется.

Инфекционный мононуклеоз может быть обусловлен первичной встречей с этиологически значимым возбудителем или его реактивацией. Задача обзора состоит в представлении клинического разнообразия инфекционного мононуклеоза как манифестной формы герпесвирусной инфекции во взаимосвязи с фазой инфекционного процесса.

Вирус Эпштейна–Барр

Впервые вирус выделен в лаборатории из тканей пациента с лимфомой Беркитта и описан исследователями М.А. Epstein, В.Г. Achong, Y.M. Barr в 1964 г. [28]. ВЭБ принадлежит к семейству *Herpesviridae*, является вирусом герпеса человека 4-го типа (Human herpes virus — HHV-4), по существующей классификации относится к подсемейству гамма-герпесвирусов [29, 30]. Вирусный геном, состоящий из двуспиральной линейной ДНК, окружен капсидом и оболочкой. Сам геном кодирует более 80 вирусных белков, которые регулируют экспрессию вирусной ДНК во время репликации вируса [31, 32]. Окружающий вирус капсид имеет диаметр 120–150 нм, в составе оболочки содержатся липиды. Содержащиеся в суперкапсиде вируса гликопротеиновые комплексы — gp350, 85, 25 и 42 играют важную роль, облегчая проникновение вируса в клетки: gp350, являющийся главным гликопротеином, взаимодействуя с рецептором CD21, иницирует связывание с В-клетками, затем gp42 связывается с МНС (major histocompatibility complex — главный

комплекс гистосовместимости) класса II и происходит слияние с клеточной мембраной [31, 33]. Связывание ВЭБ с В-клетками также может способствовать образованию конъюгатов В-клетка–эпителий, что позволяет проникать в эпителиальные клетки [31]. Вирус тропен к широкому ряду клеток: Т- и В-лимфоцитам, лимфобластным клеткам, в которых происходит репликация. В последних ВЭБ способен персистировать в течение длительного времени [30].

Сложная антигенная структура ВЭБ, а именно поверхностные антигены (VCA – viral capsid antigen), ранние антигены (EA – early antigen), ядерные антигены (NA – nucleus antigen-1, -2) позволяет уточнять фазу инфекционного процесса путем определения специфических антител к антигенам: первичная встреча с возбудителем, реактивация, хроническая инфекция [33, 34]. Кроме того, существуют нуклеарные антигены (EBNA-3A, -3B, -3C и -LP), латентные мембранные белки (LMP-1, -2A и -2B), РНК (EBER-1, -2) и транскрипты BamH1A (BART) [35]. В зависимости от набора экспрессируемых генов выделяют 4 типа латентности инфекции [35, 36]. I и II типы латентности могут протекать у иммунокомпетентных здоровых носителей [36].

Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии. До недавнего времени инфекционный мононуклеоз связывали исключительно с первичной встречей с ВЭБ. Исследования, выполненные в последние годы, показали, что большая доля в структуре вариантов инфекционного процесса принадлежит реактивированной инфекции [16].

Клинически мононуклеоз, вызванный первичной ВЭБ-инфекцией, проявляется в большинстве случаев полным, «классическим» симптомокомплексом в виде лихорадки, ангины и поражения органов ретикуло-эндотелиальной системы с постепенной манифестацией. К основным симптомам могут присоединяться дополнительные, такие как экзантема, энантема, одутловатость лица, пастозность век, ринит, диарея [26]. Несмотря на довольно подробное описание клинической картины инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ, данные о частоте отдельных симптомов разнятся. Так, гепатомегалия может отмечаться у обследованных детей в диапазоне от 7,45 до 100% случаев [11, 37, 38]. Сыпь регистрируется у 8,97–23,9% больных [13, 14, 38], может иметь пятнистый, пятнисто-папулезный (кореподобный), розеолезный, уртикарный, петехиальный, геморрагический характер с тенденцией к слиянию [24, 33, 37, 39, 40]. Имеются сведения о 60% частоте возникновения сыпи при инфекционном мононуклеозе ВЭБ-этиологии после применения препаратов из группы аминопеницилинов [41]. Возможно спонтанное появление сыпи без предшествующей антибиотикотерапии [13]. Характерны изменения в общем анализе крови в виде лейкоци-

тоза до $(13,48–16,3) \cdot 10^9/\text{л}$ у 43,3% пациентов, относительная нейтропения до 18,1% в крови в 39,4% случаев, но с абсолютными показателями нейтрофилов от $(2,95–4,93) \cdot 10^9/\text{л}$, однако описаны случаи абсолютной нейтропии до $0,675 \cdot 10^9/\text{л}$; лимфоцитоза до 68,1% в 21,2% случаев, абсолютные значения $(4,7–11,1) \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцитопении различной выраженности более чем у 50% больных; СОЭ у 69,5% пациентов повышена до 25 мм/ч [11, 17, 37, 39, 42–44].

Клинические отличия инфекционного мононуклеоза, вызванного реактивацией ВЭБ, заключаются в более длительном периоде лихорадки при «стертом» синдроме тонзиллита и реакции органов ретикуло-эндотелиальной системы – умеренном увеличении миндалин, «островчатом» характере налета у 50% пациентов (купируется в течение от 1 до 3 сут), незначительном увеличении размеров печени и селезенки, формировании полилимфаденопатии в 22,2% случаев [44]. Данные авторов по поводу формирования аденоидита разнятся. Реактивированную ВЭБ-инфекцию характеризуют частые осложнения (25,7%), а также сопутствующие вирусные инфекции, достоверно чаще при нем выявлялась гиперплазия мезентериальных лимфатических узлов, характерно формирование астеновегетативного синдрома в периоде реконвалесценции в 24,3% случаев, что 2,6 раза чаще, чем при первичной ВЭБ-инфекции. Реактивация хронической ВЭБ-инфекции может служить маркером наличия в организме других герпесвирусов (ЦМВ, ВГЧ-6) как микст-инфекции [40].

При реактивированной инфекции наиболее выраженная тяжесть заболевания наблюдается в возрастной группе от 3 до 6 лет, процент тяжелого течения заболевания стремится к нулю у детей младше года и старше 13 лет, у детей младше 3 лет имеется тенденция к появлению тромбоцитоза, повышению СОЭ (31,8 мм/ч в возрасте 3–6 лет, 31,1 мм/ч в возрасте 7–13 лет); абсолютный нейтрофилез до $(45,0 \pm 4,4) \cdot 10^9/\text{л}$ и $(56,2 \pm 5,6) \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдается в тех же возрастных группах, а также отмечено снижение частоты развития аденоидита у детей старше 7 лет, ярче выражена лимфаденопатия. Синдром тонзиллита незначительно выражен во всех возрастных группах. Пик заболеваемости инфекционным мононуклеозом, обусловленным реактивированной ВЭБ-инфекцией, приходится на возраст 3–6 лет, у детей младше года реактивации инфекции не зафиксировано [44].

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус – член семейства *Herpesviridae*, вирус герпеса человека 5-го типа (Human herpes virus – HHV-5), бета-герпесвирус. Двухпочечная ДНК в его составе – самая крупная из ДНК герпесвирусов.

Внешняя оболочка вируса содержит многочисленные гликопротеины. Гликопротеин В и гликопротеин Н, по-видимому, служат основными факторами для формирования гуморального иммунитета – антитела к ним способны нейтрализовать

вирус. Между оболочкой и капсидом располагаются белки тегмента, один из которых — pp71 — самый важный в инфекционном процессе. Белок может остаться в цитоплазме клетки или же попасть в ядро, это будет определять исход инфекции: при нахождении белка в цитоплазме инфекция остается латентной, при проникновении в ядро развивается активная инфекция — манифестная или реактивация латентной [45]. В организме вирус поражает естественные киллеры, В- и Т-лимфоциты (как CD8+, так и CD4+), причем при недостаточности естественных киллеров инфекция протекает тяжелее [45].

Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии. При ЦМВ-инфекционном мононуклеозе исследователи отмечают более острое начало (89,9% случаев), тяжелое течение с выраженными симптомами интоксикации; у 50% заболевших отмечались типичные клинические проявления, характерные для симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза [8, 46]. Поражение печени с клинически значимой гепатомегалией, а также увеличение селезенки регистрируется реже, чем при заболевании ВЭБ-этиологии — 4,26–50,8% [17, 37, 46]. R. Medović и соавт. (2016) [14] сообщают об отсутствии достоверных различий по частоте развития гепатоспленомегалии у пациентов с ВЭБ- и ЦМВ-инфекционным мононуклеозом. Сыпь также развивается редко [11]. Боли в животе за счет вовлечения мезентериальных лимфатических узлов и отечность век из-за снижения лимфодренажа в лицевой и параорбитальных областях чаще наблюдаются при инфекционном мононуклеозе ЦМВ-этиологии, частота возникновения лимфаденопатии достигает 75,7% [14].

Частота развития инфекционного мононуклеоза, вызванного реактивированной ЦМВ-инфекцией, может достигать 39–51% [21, 42]. При этом чаще развивается атипичная форма заболевания с длительной лихорадкой и лимфаденопатией [21]. Источников, описывающих инфекционный мононуклеоз, обусловленный реактивацией ЦМВ-инфекции, мало, поэтому выделить какие-либо особенности, характерные для разных возрастных групп, не представляется возможным.

Вирус герпеса человека 6-го типа

В 1986 г. в журнале Science сообщалось об открытии нового вируса, а именно вируса герпеса человека 6-го типа — ВГЧ-6 (Human herpes virus 6 type — HHV-6), впоследствии разделенного на два, обозначенные вариантами А и В (HHV-6А и HHV-6В). В настоящее время рекомендуется рассматривать эти 2 вируса в качестве различных видов. Геном ВГЧ-6 представляет собой линейную двухцепочечную ДНК. Вирус заражает широкий спектр клеток человека *in vitro*, в то время как преимущественно реплицируется в активированных CD4+Т-лимфоцитах. Способность заражать различные клеточные линии, как правило,

выше у ВГЧ-6А, чем у ВГЧ-6В. ВГЧ-6 прикрепляется к рецепторам клетки посредством тетрамерного вирусного комплекса лиганда, составленного из гликопротеинов Н (gH), L (gL), Q1, (gQ1), и Q2 (gQ2), соединяется с мембраной клетки, после чего нуклеокапсид транспортируется через цитоплазму к ядру. ДНК ВГЧ-6 выделяется в нуклеоплазму [6, 22, 47].

Вирус обладает уникальной способностью к хромосомной интеграции в теломеру хромосомы клетки-хозяина [22]. Имеются сообщения о случаях интеграции вируса Эпштейна–Барр в нетеломерные участки хромосом человека [47]; информации по поводу хромосомной интеграции ЦМВ в геном человека нет.

Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВГЧ-6. При изучении инфекционного мононуклеоза, вызванного ВГЧ-6, исследователям не всегда удавалось выявить принципиальные отличия [48]. В работах указывается на более редкое наблюдение ангины, а также увеличение печени и селезенки, при этом появление сыпи считается патогномоничным признаком [38]. Сыпь может быть пятнистой, пятнисто-папулезной, геморрагической [49]. Возможно, наиболее частое развитие экзантемы при инфекционном мононуклеозе, ассоциированном с ВГЧ-6, связано с его выраженной тропностью к эндотелиоцитам [50].

Факторы риска неблагоприятного течения и исхода герпесвирусных инфекций

Существующая клиническая классификация позволяет разделить заболевание по типу (типичная и атипичная формы), тяжести (легкая форма, среднетяжелая, тяжелая), характеру течения (гладкое, негладкое), длительности течения (острое, затяжное, хроническое) [20]. Типичный инфекционный мононуклеоз характеризуется наличием основных симптомов заболевания: лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, синдромом тонзиллита, появлением в крови атипичных мононуклеаров. При атипичном мононуклеозе форма болезни может быть стертой, бессимптомной и висцеральной (с резкой выраженностью одного или нескольких симптомов) [51]. Обычно проявления купируются самостоятельно в течение до 3 мес; при сохранении заболевания более 3 мес инфекцию считают затяжной, более 6 мес — хронической [51, 52]. Несмотря на развитие лабораторной диагностики высокими темпами, не всегда возможно выявить возбудителя инфекционного мононуклеоза [16], но совокупность характерных симптомов дает возможность ставить диагноз на основании клинических признаков без дополнительных лабораторных исследований.

Неблагоприятное течение инфекционного мононуклеоза характеризуется негладким характером, присоединением указанных дополнительных клинических симптомов, а также появлением лабораторных

маркеров цитолиза, холестаза и др. Неблагоприятный исход связан с формированием осложнений и затяжным течением заболевания с высоким риском последующей реактивации или хронического течения герпесвирусной инфекции.

Большинство исследований посвящено изучению реактивации ВЭБ-инфекции. Известно, что на реактивацию инфекции влияет иммунный фон организма, изучению которого посвящено множество исследований. В то же время нас интересуют анамнестические особенности, наличие коморбидных заболеваний и другие факторы макроорганизма, которые также могут повлиять на персистенцию или реактивацию инфекции. Кроме того, эти факторы позволяют прогнозировать заболевание, не прибегая к инвазивным методам, таким как многократный забор венозной крови во избежание травматизации пациентов, особенно младшего возраста. Реактивация ВЭБ чаще происходит у детей в возрасте младше 7 лет, у детей с указанием на отягощенный акушерский анамнез их матерей, перинатальную энцефалопатию (в 69% случаев), частые респираторные инфекции, хронические инфекции ЛОР-органов, атопический дерматит (в 26,1% случаев) [40, 53].

В литературе есть сведения, что прием ряда лекарственных препаратов может способствовать активации инфекции. Среди препаратов, влияющих на реактивацию герпесвирусов, особенно выделяется группа иммуносупрессантов; также возможна реактивация при применении аллопуринола, сульфасалазина, противосудорожных лекарственных средств, тетрациклиновых антибиотиков и амоксициллинов, нестероидных противовоспалительных препаратов [54, 55].

Следует отметить, что при анализе анамнеза детей с хронической ВЭБ-инфекцией Э.Н. Симованьян и соавт. (2016) [40] упоминают о перенесенном ранее манифестном инфекционном мононуклеозе только в 36,3% случаев. Имеются сведения о риске реактивации латентной ВЭБ-инфекции при инфицировании ВГЧ-6 [6]. Хроническая ВЭБ-инфекция и другие хронические герпесвирусные инфекции повышают риск развития иммунодефицита, при их персистенции определяются дефекты клеточно-

фагоцитарного звена иммунитета, нарушается синтез интерферона, что создает условия для реактивации возбудителя [56, 57].

При анализе данных литературы выделены основные анамнестические критерии, которые позволяют определить группу риска хронизации ВЭБ-инфекции у детей. К таким факторам относятся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матерей, в том числе гестоз (до 63% случаев), угроза прерывания беременности (63%), гипоксия плода (75%), инфекционные заболевания во время беременности (65,4%), преждевременные роды (19%). Важна оценка перинатального и постнатального периода у новорожденного: наличие перинатального поражения центральной нервной системы, задержка внутриутробного развития, а также наличие заболеваний более позднего периода детства, к примеру атопического дерматита. Частые острые респираторные инфекции с формированием II группы здоровья («часто болеющий ребенок») также влияют на риск перехода острой инфекции в хроническую [40, 58].

Заключение

Анализ данных литературы показывает, что инфекционный мононуклеоз характеризуют разнообразие этиологически значимых герпесвирусов и возможность проявления при первичном инфицировании или при реактивации эндогенной персистенции. При сохранении типичной клинической картины инфекционного мононуклеоза нередко выявляются дополнительные симптомы, требующие внимания клинициста с позиции понимания фазы инфекционного процесса, прогнозирования рисков неблагоприятного течения и исходов, что представляет социально-значимую проблему. Ее актуальность определяет приоритет изучения как клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии, так и предрасполагающих факторов риска активации латентной и хронической герпесвирусной инфекции для решения многих важных задач педиатрии, а усовершенствование диагностики данного заболевания послужит основой для дифференцированного подхода к каждому заболевшему ребенку.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Гусева Л.Н., Вальц Н.Л., Чусов К.П. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции* 2018; 17(4): 22–28. [Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Guseva L.N., Waltz N.L., Chusov K.P. Active Herpes Virus Infection in Young Children. *Detskie infektsii* 2018; 17(4): 22–28. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-4-22-28
2. Баянова Т.А., Кудрявцева Д.П., Плотникова Ю.К., Ботвинкин А.Д. Изменение заболеваемости некоторыми герпесвирусными инфекциями в популяции с высокой превалентностью ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2019; 11(3): 75–84. [Bayanova T.A., Kudryavtseva D.P., Plotnikova Y.K., Botvinkin A.D. The change in the incidence of some herpes virus infections in populations with a high prevalence of HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii* 2019; 11(3): 75–84. (in Russ.)] DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-75-84
3. Balfour H.H.Jr., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol* 2015; 4(2): e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1
4. Melón S., Méndez S., Iglesias B., Boga J.A., Rodríguez M., Fanjul J.L. et al. Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children. *Eur J Clinl Microbiol Infect Dis* 2005; 24(5): 314–318. DOI: 10.1007/s10096-005-1333-7

5. Fusilli G., Merico G. Atypical infectious mononucleosis with leukopenia. *Acta P diatrica* 2010; 99(8): 1115–1116. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01796.x
6. Agut H., Bonnafeus P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(2): 313–335. DOI: 10.1128/CMR.00122-14
7. Krupka J.A., Samelska K., Tomasik A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K. Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. *Centr Eur J Immunol* 2017; 42(2): 210–212. DOI: 10.5114/ceji.2017.69364
8. Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Гудзь В.А., Слободниченко Л.Н., Целух В.А. Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия* 2017; 3(83): 68–74. [Kharchenko Yu.P., Zaretskaya A.V., Gudzy V.A., Slobochnichenko L.N., Tseluh V.A. Influence of etiological polymorphism on clinical manifestations and therapy of infectious mononucleosis in children. *Sovremennaya pediatriya* 2017; 3(83): 68–74. (in Russ.)] DOI: 10.15574/SP.2017.83.68
9. Филатова Е.Н., Анисенкова Е.В., Преснякова Н.Б., Сычева Т.Д., Кулова Е.А., Уткин О.В. Антиапоптотическое действие рецептора CD95 в наивных CD8+ Т-лимфоцитах у детей с острым инфекционным мононуклеозом. *Инфекция и иммунитет* 2016; 6(3): 207–218. [Filatova E.N., Anisenkova E.V., Presnyakova N.B., Sycheva T.D., Kulova E.A., Utkin O.V. Anti-apoptotic effect of cd95 receptor in naive CD8+ T-lymphocytes in children with acute infectious mononucleosis. *Infektsiya i immunitet* 2016; 6(3): 207–218. (in Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-207-218
10. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Савинков П.А., Бошьян Р.Е., Лысенкова М.Ю., Корниенко М.Н. и др. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. *Детские инфекции* 2017; 16(3): 10–19. [Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Savinkov P.A., Boshyan R.E., Lysenkova M.Yu., Kornienko M.N. et al. The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases of children. *Detskie infektsii* 2017; 16(3): 10–19. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19
11. Надрага О.Б., Клименко К.П. Эпштейн–Барр и цитомегаловирусная инфекция у детей. *Современная педиатрия* 2017; 7(87): 7–11. [Nadrage O.B., Klimenko K.P. Epstein–Barr and cytomegalovirus infection in children. *Sovremennaya pediatriya* 2017; 7(87): 7–11. (in Russ.)] DOI: 10.15574/SP.2017.87.7
12. Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Симонова Е.В. и др. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова. *Детские инфекции* 2017; 16(2): 5–12. [Shamsheva O.V., Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Novosad E.V., Simonova E.V. et al. The results of long-term study of herpesvirus infection at the department of infectious diseases in children of Russian National Research Medical University. *Detskie infektsii* 2017; 16(2): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12
13. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2013; 5(2): 5–12. [Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus infection and infectious mononucleosis. *Zhurnal infektologii* 2013; 5(2): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-5-12
14. Medović R., Igrutinović Z., Radojević-Marjanović R., Marković S., Rašković Z., Simović A. et al. Clinical and laboratory differences between Epstein–Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2016; 144(1–2): 56–62. DOI: 10.2298/SARH1602056M
15. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Искра И.П., Стrogанова М.А., Гуря О.А., Соколова О.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. *Лечение и профилактика* 2015; 4: 29–35. [Martynova G.P., Bogvilene Ja.A., Iskra I.P., Stroganova M.A., Gura O.A., Sokolova O.A. The clinical laboratory characteristic of infectious mononucleosis in children. *Lechenie i profilaktika* 2015; 4: 29–35. (in Russ.)]
16. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Трушкина А.В. Оптимизация лечения Эпштейна–Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции* 2015; 14(3): 43–48. [Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Trushkina A.V. Optimization of Treatment EBV Infectious Mononucleosis in Children. *Detskie infektsii* 2015; 14(3): 43–48. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-3-43-48
17. Крамарь Л.В., Карпукшина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии. *Современные проблемы науки и образования* 2012; 6: 254. [Kramar L.V., Karpukhina O.A. Assessment of indicators of a general blood test in children with infectious mononucleosis of various etiologies. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; 6: 254. (in Russ.)]
18. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Кулешова А.Н., Мильчакова А.С. Диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза. *Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии»*. 2017; 5–11. [Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kuleshova A.N., Milchakova A.S. Diagnosis and treatment of infectious mononucleosis. Materials of the interregional scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation «Actual issues of otorhinolaryngology». 2017; 5–11. (in Russ.)]
19. Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.Л. Значение выявления avidности антител в крови при герпесвирусных инфекциях. *Медицинский алфавит* 2016; 2(18): 31–34. [Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A., Mukomolova A.L. Value detecting blood avidity antibodies in herpesvirus infections *Meditsinskii alfavit* 2016; 2(18): 31–34. (in Russ.)]
20. Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Мазанкова Л.Н., Шарипова Е.В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. 2013. Код протокола: 91500.11. B27.001-2013. <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf>. Ссылка активна на 11.09.2019. [Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Mazankova L.N., Sharipova E.V. Clinical recommendations (treatment protocol) for providing medical care to children with infectious mononucleosis. 2013. Protocol code: 91500.11.B27.001-2013. <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (Link active on 07.09.2019). (in Russ.)]
21. Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Дерюшева А.Ю. Результаты катamnестического наблюдения острой цитомегаловирусной инфекции у детей. *Пермский медицинский журнал* 2019; 36(1): 91–96. [Permyakova A.V., Pospelova N.S., Deryusheva A.Yu. Results of prospective follow-up observation of acute cytomegalovirus infection in children. *Permskii meditsinskii zhurnal* 2019; 36(1): 91–96. (in Russ.)] DOI: 10.17816 / pmj36191% 96
22. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины* 2016; 6(1): 13–19. [Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. *Arhiv vnutrenney meditsiny* 2016; 6(1): 13–19. (in Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19
23. Бурлуцкая А.В., Яроцкая В.А., Перетягина Е.В. Влияние персистирующей вирусной инфекции на состояние ЛОР-органов. Основные аспекты диагностики и лечения. В сборнике: *Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции педиатров*,

- неонатологов и детских хирургов, посвященной 45-летию кафедры педиатрии № 1 и 80-летию заслуженного врача Российской Федерации, профессора Виктора Петровича Настенко. Под ред С.Н. Алексеенко. 2016; 89–95. [Burlutskaya A.V., Yarotskaya V.A., Peretyagina E.V. Influence of persistent viral infection on the state of ENT organs. The main aspects of diagnosis and treatment. In the collection: Actual issues of pediatrics, neonatology and pediatric surgery. Materials of the interregional scientific-practical conference of pediatricians, neonatologists and pediatric surgeons dedicated to the 45th anniversary of the Department of Pediatrics No. 1 and the 80th anniversary of the Honored Doctor of the Russian Federation, Professor Viktor Petrovich Nastenko. S.N. Alekseenko (ed.). 2016; 89–95. (in Russ.)]
24. Оганян Р.Б. Клинико-лабораторная характеристика Эпштейна–Барр мононуклеоза у взрослых (обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья 2015; 5–6: 256–260. [Oganyan R.B. Clinical and laboratory characteristics of Epstein–Barr mononucleosis in adults (literature review). Aspirantskii vestnik Povolzhya 2015; 5–6: 256–260. (In Russ.)]
 25. Iemura T., Kondo T., Hishizawa M., Yamashita K., Kimura H., Takaori-Kondo A. NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein–Barr virus infection-like clinical findings. *Int J Infect Dis* 2019; 6; 88: 31–33. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.07.039
 26. Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Богвилене Я.А., Евреимова С.В. Течение инфекционного мононуклеоза на современном этапе. Вопросы практической педиатрии 2017; 12(3): 72–76. [Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Bogvilene Y. A., Evreimova S.V. Course of infectious mononucleosis at the present stage. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2017; 12(3): 72–76. (in Russ.)] DOI: 10.20953 / 1817-7646-2017-3-72-76
 27. Harvey J.M., Broderick G., Bowie A., Barnes Z.M., Katz B.Z., O’Gorman M.R.G. et al. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatrics* 2016; 16(54). DOI 10.1186/s12887-016-0596-8
 28. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt’s lymphoma. *The Lancet* 1964; 283(7335): 702–703.
 29. Разгуляева А.В., Уханова А.П. Современные представления об этиологии и патогенезе инфекционного мононуклеоза. Наука и современность 2012; 15–1: 62–67. [Razgulyaev A.V., Ukhanova A.P. Current concepts of etiology and pathogenesis of infectious mononucleosis. *Nauka i sovremennost’* 2012; 15–1: 62–67. (in Russ.)]
 30. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Свинцова Т.А., Шуклина Т.В., Бутина Т.Ю., Кушман К.В. и др. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор). Современные технологии в медицине 2014; 6(3): 118–127. [Sobchak D.M., Volsky N.E., Svintsova T.A., Schuklina T.V., Butina T. Yu., Kushman K.V. et al. The human immune system and features of the pathogenesis of herpetic infection (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* 2014; 6(3): 118–127. (in Russ.)]
 31. Tangye S.G., Palendira U., Edwards E.S.J. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med* 2017; 214(2): 269–283. DOI: 10.1084/jem
 32. Cohen J.I. Epstein–Barr Virus Infection. *N Eng J Med* 2000; 343(7): 481–492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707
 33. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины 2018; 11(3): 59–61. [Drozдова N.F., Fazylov V.H. Infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus: clinical and pathogenic aspects (review). *The Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2018; 11(3): 59–61. (in Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59–61
 34. Савицкая В.В., Тарасова Е.Е. Значение метода ИФА в диагностике ВЭБ. Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века. Материалы 18-й международной научной конференции. Под ред. С.А. Маскевича, С.С. Позняка. Минск: ИВЦ Минфина, 2018; 1: 327–328. <http://elbib.bsu.by/handle/123456789/199720>. Ссылка активна на 19.09.2019. [Savitskaya V.V., Tarasova E.E. Importance of the ELISA method in the diagnosis of EBV. Sakharov Readings of 2018: Environmental Problems of the 21st Century. Proceedings of the 18th International Scientific Conference. S.A. Maskevich, S.S. Poznyak (eds). Minsk: IVTS Minfina, 2018; 1: 327–328. (in Russ.) <http://elbib.bsu.by/handle/123456789/199720>. The link is active on 09.19.2019.]
 35. Катин Н.А., Жильцов И.В., Семенов В.М., Новик Д.К. Полимеразная цепная реакция в оценке прогноза и мониторинге вирус Эпштейна–Барр-ассоциированной лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология 2018; 11(2): 182–186. [Katin M.A., Zhil’tsov I.V., Semenov V.M., Novik D.K. Polymerase Chain Reaction for Prognosis Assessment and Monitoring of the Epstein–Barr Virus-Associated Hodgkin’s Lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2018; 11(2): 182–186. (in Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-182-186
 36. Tse E., Kwong Y-L. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target. *Exp Mol Med* 2015; 47(1): e136. DOI: 10.1038/emmm.2014.102
 37. Дутлова Д.В., Уразова О.И., Помогаева А.П. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания. Детские инфекции 2016; 15(1): 30–34. [Dutlova D.V., Urazova O.I., Pomogaeva A.P. Clinical and Laboratory Features of Infectious Mononucleosis in Children Depending on the Etiology of the Disease. *Detskie infektsii* 2016; 15(1): 30–34. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-30-34
 38. Савчук А.И., Гайдей В.Р., Мовлянова Н.В., Федюк Ю.В., Слободниченко Л.Н. Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза у детей и оптимизация его терапии. Вісник проблем біології і медицини 2015; 3(1): 188–191. [Savchuk A.I., Gaidei V.R., Movlyanova N.V., Fedyuk Yu.V., Slobodnichenko L.N. Etiological structure of infectious mononucleosis in children and optimization of its therapy. *Visnik problem biologii i meditsini* 2015; 3(1): 188–191. (in Russ.)]
 39. Тюняева Н.О., Софронова Л.В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор). Вестник новых медицинских технологий 2014; 21(3): 184–190. [Tyunyaeva N.O., Sofronova L.V. Infectious mononucleosis: etiological factors, problems of diagnosis and treatment (scientific review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2014; 21(3): 184–190. (in Russ.)] DOI: 10.12737/5932]
 40. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции 2016; 15(1): 15–24. [Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein–Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Detskie infektsii* 2016; 15(1): 15–24. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24
 41. Болбот Ю.К. Новые подходы к антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов у детей. Здоровье ребенка 2015; 3(63): 81–85. [Bolbot Yu.K. New approaches to antibiotic therapy of acute tonsillopharyngitis in children. *Zdorov’e rebenka* 2015; 3(63): 81–85. (in Russ.)]
 42. Постаногова Н.О., Софронова Л.В. Показатели крови у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от этиологии заболевания в остром периоде и катамнезе. Вопросы практической педиатрии 2016; 11(3): 22–25. [Postanogova N.O., Sofronova L.V. Blood counts in children with infectious mononucleosis depending on the etiology of the disease in the acute period and follow-up. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2016; 11(3): 22–25. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2016-3-22-25

43. Бондаренко А.Л., Савиных М.В., Савиных Н.А., Калужских Т.И., Хлебникова Н.В., Малкова Л.В. и др. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии. Журнал инфектологии 2018; 10(1): 36–41. [Bondarenko A.L., Savinykh M.V., Savinykh N.A., Kaluzhskikh T.I., Khlebnikova N.V., Malkova L.V. et al. Age differences of the Epstein–Barr virus infectious mononucleosis. Zhurnal infektologii 2018; 10(1): 36–41. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41
44. Антонова М.В., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В. и др. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн–Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2016; 3(14(2)): 19–24. [Antonova M.V., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Lyubimtseva O.A., Khanipova L.V., Ogoshkova N.V. et al. Comparative characteristics of the clinical course and laboratory data of the primary Epstein–Barr viral infection and its reactivation in children of various age groups. Vestnik Soveta molodykh uchyonikh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti 2016; 3 (14 (2)): 19–24. (in Russ.)]
45. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И. Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме. Аллергология и иммунология 2016; 17(1): 12–17. [Balmasova I.P., Sepiashvili R.I. Cytomegalovirus and natural killers: new approaches to the problem. Allergologiya i immunologiya 2016; 17(1): 12–17. (in Russ.)]
46. Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Львова И.И. Оптимизация диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей младшего возраста. Детские инфекции 2018; 17(3): 51–56. [Permyakova A.V., Pospelova N.S., Lvova I.I. Optimization of diagnosis of cytomegalovirus infection in young children. Detskie infektsii 2018; 17(3): 51–56. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-3-51-56
47. Hayashida M., Daibata M., Tagami E., Taguchi T., Maekawa F., Takeoka K. et al. Establishment and characterization of a novel Hodgkin lymphoma cell line, AM-HLH, carrying the Epstein–Barr virus genome integrated into the host chromosome. Hematol Oncol 2017; 35(4): 567–575. DOI 10.1002/hon.2369
48. Кадулина К.В., Бугаева О.С. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом герпеса VI типа: описание серии случаев. Бюллетень северного государственного медицинского университета 2015; 1(36): 30–31. [Kadulina K.V., Bugaeva O.S. Infectious mononucleosis caused by herpes simplex virus type VI: a series of cases. Byulleten' severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 1(36): 30–31. (in Russ.)]
49. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В., Вальтс Н.Л., Денисова А.В. Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций. Лечащий врач 2016; 9: 74–77. [Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Shamsheva O.V., Valtts N.L., Denisova A.V. Hemorrhagic vasculitis against the background of active persistent herpes virus infections. Lechashii vrach 2016; 9: 74–7. (in Russ.)]
50. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. Журнал инфектологии 2017; 9(4): 14–23. [Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S. Defeat of the cardiovascular system in viral infections. Zhurnal infektologii 2017; 9(4): 14–23. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23
51. Разгуляева А.В., Уханова О.П., Безроднова С.М. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и лечении инфекционного мононуклеоза у детей. Вестник Ставропольского университета 2012; 1: 222–227. [Razgulyaeva A.V., Ukanova O.P., Bezrodnova S.M. Current ideas about the etiology, pathogenesis, clinic and treatment of infectious mononucleosis in children. Vestnik Stavropol'skogo universiteta 2012; 1: 222–227. (in Russ.)]
52. Zhong H., Hu X., Janowski A.B., Storch G.A., Su L., Cao L. et al. Whole transcriptome profiling reveals major cell types in the cellular immune response against acute and chronic active Epstein–Barr virus infection. Sci Rep 2017; 7(1): 17775. DOI: 10.1038/s41598-017-18195-z
53. Эткина Э.И., Сакаева Г.Д., Бабенкова Л.И., Фазылова А.А., Орлова Н.А., Данилова Л.Я. и др. Особенности клинической картины заболеваний органов дыхания на фоне герпесвирусных инфекций у детей. Международный научно-исследовательский журнал 2018; 2(68): 30–32. [Etkina E.I., Sakaeva G.D., Babenkova L.I., Fazylova A.A., Orlova N.A., Danilova L.Ya. et al. Features of the clinical picture of respiratory diseases against the background of herpes virus infections in children. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal 2018; 2(68): 30–32. (in Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2018.68.008
54. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. Инфекция и иммунитет 2015; 5(1): 7–14. [Nikolskiy M.A., Golubцова V.S. Chromosomally integrated human herpesvirus 6. Infektsiya i immunitet 2015; 5(1): 7–14. (in Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-2015-1-7-14
55. Descamps V., Lucca J.C., Mardivir L., Crickx B., Ranger-Rogez S. Severe Amoxicillin-Induced Rash and EBV reactivation: DRESS or VRESS? J Dermatolog Clin Res 2014; 2 (4): 1027. <https://www.semanticscholar.org/paper/Severe-Amoxicillin-Induced-Rash-and-EBV-%3A-DRESS-or-Descamps-Lucca/149daa9495bb1ed1e59300c2ae5d87de04d47459?tab=abstract>. The link is active on 10.09.2019
56. Зубченко С.А. Фенотипирование лимфоцитов и определение их активированных маркеров у пациентов с хронической вирусной инфекцией Эпштейна–Барр в латентной стадии. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2014; 1(09): 78–83. [Zubchenko S.A. Phenotyping of lymphocytes and determination of their activated markers in patients with chronic Epstein–Barr viral infection in the latent stage. Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa 2014; 1(09): 78–83. (in Russ.)]
57. Любошенко Т.М., Куликова А.М. Изучение профилей иммунного ответа у пациентов с различной активностью инфекционного процесса, вызываемого вирусом Эпштейна–Барр. Забайкальский медицинский вестник 2014; 3: 87–93. [Lyuboshenko T.M., Kulikova A.M. Studying of immune response profiles in patients with different activity of the Epstein–Barr virus infection process. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik 2014; 3: 87–93. (in Russ.)]
58. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей. Новая наука: современное состояние и пути развития 2016; 98(8): 16–20. [Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov H.M. Features of the immune status and risk factors for the chronic course of Epstein–Barr virus infection in children. Novaya nauka: sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya 2016; 98(8): 16–20. (in Russ.)]

Поступила: 25.09.19

Received on: 2019.09.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

О.П. Ковтун¹, А.Н. Плаксина^{1,2}, В.А. Макутина³, Н.О. Анкудинов⁴, Н.А. Зильбер⁵,
О.В. Лимановская⁶, С.Л. Синотова⁶

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ СО «Многопрофильный медицинский центр «Бонум», Екатеринбург, Россия;

³АО «Центр семейной медицины», Екатеринбург, Россия;

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия;

⁵Минздрав Свердловской области;

⁶ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России, Екатеринбург, Россия

Information-analytical assessment systems for perinatal outcomes and children's health status born by assisted reproductive technologies

O.P. Kovtun¹, A.N. Plaxina^{1,2}, V.A. Makutina³, N.O. Ankudinov⁴, N.A. Zilber⁵,
O.V. Limanovskaya⁶, S.L. Sinotova⁶

¹Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Multiprofile Medical Center "BONUM", Ekaterinburg, Russia

³The Family Medicine Centre, Ekaterinburg, Russia

⁴Regional Pediatric Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

⁵Ministry of Healthcare of the Sverdlovsk Region

⁶Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

Цель исследования. Интеграция клинических баз данных на основе информационно-аналитических систем медицинских организаций и оценка исходов и здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Методы исследования. Формирование информационной базы путем интеграции данных из информационно-аналитических систем медицинских организаций. Поиск и объединение данных осуществлялись с помощью свободно распространяемой реляционной системы управления базами данных (СУБД) MySQL.

Результаты. Создан прототип приложения для ведения и поддержки единой базы клинических данных, который позволил осуществить анализ и оценить исходы ВРТ. При сопоставлении информации из отдельно взятых баз медицинских организаций требовалось сопоставление полей в виде уникальных персональных записей, валидации полей, обработки пропущенных данных. Достоверные ($p < 0,001$) различия сроков гестации и антропометрических данных в базах медицинских организаций (76% детей, рожденных в доношенном сроке, из базы АС «РАМ» по сравнению с 18% согласно ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи») были обусловлены введением информации о факте зачатия ВРТ наряду с наличием у детей факторов перинатального риска. Созданный программный продукт может быть использован при создании регистров медицинских организаций, а также в качестве поддержки принятия клинических решений при прогнозировании, моделировании исходов и здоровья детей после ВРТ, разработки персонализированных программ лечения и реабилитации.

Заключение. Необходимы разработка и внедрение информационных систем, создание на основе региональных—национальных регистров ВРТ, что позволит осуществить достоверный анализ исходов применения методов репродукции.

Ключевые слова: дети, зачатые при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), информационно-аналитические системы, исходы беременности, состояние здоровья.

Для цитирования: Ковтун О.П., Плаксина А.Н., Макутина В.А., Анкудинов Н.О., Зильбер Н.А., Лимановская О.В., Синотова С.Л. Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(1): 45–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–45–50

© Коллектив авторов, 2019

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

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Плаксина Анна Николаевна — к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе МКМЦ «Бонум», ORCID: 0000-0002-3119-478X
burberry20@yandex.ru

620149 Екатеринбург, ул. Бардина, д. 9 А

Макутина Валерия Андреевна — к.б.н., эмбриолог акционерного общества «Центр семейной медицины», ORCID: 0000-0003-1127-2792

620043 Екатеринбург, ул. Начдива Васильева, д. 1/3

Анкудинов Николай Олегович — зав. приемным отделением Областного перинатального центра Областной детской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-9935-4372

620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32 А

Зильбер Наталья Александровна — к.м.н., нач. отдела организации медицинской помощи матерям и детям Минздрава Свердловской области, ORCID: 0000-0002-3667-6227

620014 Екатеринбург, ул. Вайнера, д. 34 Б

Лимановская Оксана Викторовна — к.х.н., доц. кафедры интеллектуальных информационных технологий Уральского федерального университета, ORCID: 0000-0002-2084-3916

Синотова Светлана Леонидовна — асп. кафедры интеллектуальных информационных технологий Уральского федерального университета, ORCID: 0000-0002-4318-5223

620002 Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(1)

Purpose: To integrate clinical databases based on the information and analytical systems of medical organizations (MO) and to evaluate outcomes and health of children born by assisted reproductive technologies (ART).

Research methods: To form database by integrating information and analytical systems of the medical organizations. To search and unify the data by means of freeware relational database management system (DBMS) – MySQL.

Results. A prototype application for the management and support of a unified clinical database to analyze and evaluate the outcomes of ART. To compare information from individual databases of MO one need to match fields in the form of unique personal records, field validation, processing of missing data. Significant ($p < 0.001$) differences in gestational age and anthropometric data in the databases of medical organizations (76% of full-term children from the Automated System “Regional obstetric monitoring” (AS ROM) database compared with 18% according to the IS “Register of Children requiring Early Care”) were determined by the introduction of the conception of ART, along with the presence of perinatal risk factors in children. The created software can be used to create registers of medical organizations, as well as to support clinical decision-making in forecasting, modeling outcomes and children’s health after ART, developing personalized treatment and rehabilitation programs.

Conclusion. It is necessary to develop and implement information systems, to create ART registers on the basis of regional and national registers, to analyze the outcomes of the use of reproduction methods.

Key words: children conceived using assisted reproductive technologies (ART), information and analytical systems, pregnancy outcomes, health status.

For citation: Kovtun O.P., Plaxina A.N., Makutina V.A., Ankudinov N.O., Zilber N.A., Limanovskay O.V., Sinotova S.L. Information-analytical assessment systems for perinatal outcomes and children’s health status born by assisted reproductive technologies. *Ros Vestn Perinatol i Peditrii* 2020; 65:(1): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-45-50

Указом Президента Российской Федерации В.В. Путина от 29 мая 2017 года №240 в Российской Федерации объявлено Десятилетие детства [1]. К числу необходимых фундаментальных преобразований в рамках Десятилетия детства отнесены вопросы поддержки материнства и детства и улучшения демографической ситуации в стране. В своем послании Федеральному собранию Президент России Владимир Путин назвал одной из приоритетных задач улучшение демографической ситуации. Вице-премьер Ольга Голодец среди основных направлений стимулирования прироста населения, наряду с борьбой с абортми, мерами по снижению смертности, отметила применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2]. Опыт многих стран показывает, что ВРТ как меры государственной политики по повышению рождаемости могут создать положительный доминирующий репродуктивный эффект [3, 4].

С 1978 г. в мире более 7 млн младенцев рождены благодаря применению ВРТ, однако до сих пор во многих странах, в том числе в Российской Федерации, отсутствуют национальные регистры детей, что не позволяет в должной мере оценить их состояние здоровья. В то же время внедрение информационных технологий в здравоохранении является приоритетным направлением развития отрасли. Реализация федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)», национальных проектов «Демография» и «Здравоохранение» направлена на совершенствование электронного документооборота, создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на основе ЕГИСЗ, а также внедрение инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики и дистанционный мониторинг здоровья пациента [5]. Кроме того, в задачи и результаты национального проекта «Демография» в части «Финансовой под-

держки семей при рождении детей» поставлено увеличение количества циклов экстракорпорального оплодотворения семьям, страдающим бесплодием, за счет базовой программы обязательного медицинского страхования (с 70 тыс. циклов в 2019 г. до 80 тыс. циклов в 2024 г.). Таким образом, становится очевидной возможность и необходимость разработки информационно-аналитического инструмента учета детей, зачатых при использовании ВРТ.

Созданию баз данных и регистров применения репродуктивных технологий положил основу Центр за контролем и предотвращением заболеваний (Center for disease control and prevention, CDC), который в 1995 г. сформировал Национальную систему наблюдения (США) детей после ВРТ (National ART Surveillance System, NASS) [6]. Статистические данные, метаанализы, публикуемые в США, основаны на информации, получаемой из NASS. Большинство стран имеют собственные базы данных, например такие, как Western Australia ART register (1993), Italian ART registry, Danish National ART register, United Kingdom ART register, France ART register, Germany ART register (1982), European Society of Human reproduction and embryology, ESHRE (1997), Российская ассоциация репродукции человека, РАРЧ (1994).

Несмотря на двадцатилетний опыт ведения регистров во многих странах мира, до сих пор имеют место ошибки введения данных, затрудняющие их интерпретацию и анализ. Так, по мнению Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), в которую входят и публикуют свои данные 1169 клиник из 38 стран, проводящие 686 271 циклов, необходимо улучшать и стандартизировать национальные регистры, утвердить методологию валидации [7]. В Российской Федерации, по данным отчета РАРЧ, в 2016 г. представила результаты проведения ВРТ 151 клиника, которая провела 123 181 цикл. Среди информации об исходах ВРТ в отчете содержится такие данные, как количество родов, плодов, срок гестации [8]. Однако инфор-

мация о состоянии здоровья детей в «лонгитюдных» (наблюдательных, длительных по времени) исследованиях не представлена даже в пределах муниципалитета и может быть кумулирована только в пределах центра ВРТ.

Данные Эстонского медицинского регистра рождений (Estonian Medical Birth Registry, EMBR) позволили информацию о рожденных при помощи ВРТ детях (согласно первичной медицинской документации, содержащей анамнез матери) сопоставить с данными страхового фонда Estonian Health Insurance Fund (EHIF) за 2005–2014 гг. [9]. Были получены сведения о 3198 новорожденных, которые были определены как зачатые при использовании технологий ВРТ. Информация о 8 детях была некорректно введена в регистр (дети были зачаты при естественно наступившей беременности). Однако в EHIF имелись отсутствовавшие в EMBR данные о 1014 (24,1%) новорожденных. Таким образом, исследователи сделали вывод, что информация, основанная на анамнезе матери или ее родовой карте, не позволяет точно определить статус ВРТ новорожденного. Отсутствие в Эстонии специализированного регистра ВРТ требует регулярного сопоставления баз данных EMBR, EHIF и клиник по лечению бесплодия. По мнению авторов работы, сопоставление электронных записей между базами данных в значительной степени поможет повысить достоверность сведений, которые будут использоваться в процессе принятия медицинских решений, в научных исследованиях и в статистических целях.

В настоящее время базы данных медицинских организаций зачастую представлены в виде таблиц Excel или различных программных продуктов, из которых получение аналитической информации, создание запросов и отчетности ограничено. В отсутствие единого регистра происходит систематическая ошибка во мнении врачей, транслируемая во многих исследованиях: здоровые дети, зачатые при помощи ВРТ, на этап отделения интенсивной терапии и реанимации недоношенных не госпитализируются, поэтому создается убеждение, что все дети, зачатые при помощи репродуктивных технологий, рождаются недоношенными и/или имеют те или иные заболевания. Сведений о консолидированных исходах в пределах регионов Российской Федерации, субъектов региона с учетом сохранения персональных данных, разрозненности медицинских организаций, зачастую отсутствия информационных систем не удастся достичь. Данная проблема приобретает актуальность при построении моделей прогнозирования каких-либо процессов. Только при включении бесплодной пары в регистр, разработке дизайна исследования с этапа процедуры ВРТ, оценке течения беременности, исходов родов и здоровья детей будут получены достоверные данные о вкладе и эффективности репродуктивных технологий.

Материал и методы

На основе информации, полученной из баз данных медицинских организаций Автоматизированная система «Региональный акушерский мониторинг. Версия 1.2.» (АС «РАМ»; свидетельство о государственной программе для ЭВМ № 2017619189 от 16.08.2017) ($n=248$ тыс.) Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница» (ГАОУ СО «ОДКБ»); база данных акционерного общества «Центр семейной медицины» (АО «ЦСМ») ($n=8500$); база данных — электронная карта пациента Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Многопрофильный медицинский центра “Бонум”» (ГАОУ СО «МКМЦ “Бонум”») ($n=9800$); информационная система «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАОУ СО «ОДКБ» ($n=14\,211$) с сохранением персональных данных, был проведен пилотный проект по оценке исходов и здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, путем интеграции клинических баз данных пациентов, у которых с 2014 по 2018 г. были применены ВРТ в АО «Центр семейной медицины».

Поиск и объединение данных осуществляли с помощью свободно распространяемой реляционной системы управления базами данных (СУБД) MySQL. Статистический анализ выполнен с применением пакета программ SPSS v. 14.0 («SPSS Inc.», США). После определения нормальности выборки использовали описательную статистику (M — средняя, σ — стандартное отклонение средней), непараметрические методы (критерий Колмогорова—Смирнова).

Результаты и обсуждение

Разработанная и внедренная в систему здравоохранения Свердловской области АС «РАМ» содержит информацию об исходах применения ВРТ только на этапе родильного дома. После выписки из родильного дома, согласно приказу Минздрава СО от 11.05.2018 №760 «Об оптимизации работы учреждений здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии», дети, зачатые при использовании репродуктивных технологий, подлежат мониторингу в информационной системе «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» Областного центра ранней помощи ГАОУ СО «ОДКБ», с транслированием информации в Областной центр превентивной педиатрии ГАОУ СО «МКМЦ “Бонум”».

Однако для создания информационной системы и построения эффективной прогностической модели исходов применения ВРТ требовалась презентбельная выборка клинических данных пациентов

в виде уникальных записей. Последние создавались из объединенных баз данных медицинских организаций с помощью SQL запросов по персональным признакам одного типа (например, женщины).

В результате из 8500 женщин, у которых с 2014 по 2018 г. были применены ВРТ, в автоматизированной системе «Программа мониторинга беременных» АС «РАМ» была получена 821 оригинальная запись о женщинах и рожденных ими 836 детях на этапе родильного дома. Характеристики акушерского анамнеза представлены в табл. 1.

По данным табл. 1, очевидно преобладание доношенных (76% по сравнению с 24% недоношенных) одноплодных беременностей (79% по сравнению с 21% многоплодных) у женщин в возрасте 34 лет. Тем не менее у 48 (6%) женщин исход беременности остался неизвестен, несмотря на мониторинг в субъекте региона Российской Федерации. Частота многоплодной беременности (21%) превышает популяционный уровень при естественно зачатой беременности.

Практически у каждой второй женщины имеются социально-биологические факторы риска (40%), экстрагенитальная патология (74%). При этом разработанный инструмент позволяет оценить исходы у прибегнувших к помощи ВРТ женщин при экстрагенитальной патологии, такой как ВИЧ ($n=19$) и хронические гепатиты ($n=83$). Осложнения текущей беременности у матери во многом служили критерием оперативного родоразрешения, которое было проведено у 57% женщин.

По данным табл. 2, 76% детей родились в доношенном сроке, при этом частота преждевременных рождений (24%) превышает наблюдаемую в популяции. Необходимо отметить, что при многоплодной беременности (двойня) почти каждый третий (28,4%) ребенок был доношенным. Масса тела не отличалась от средней в популяции, как при доношенной беременности (3265 ± 578 г), так и при преждевременных родах (1948 ± 622 г). У большинства детей отсутствовали признаки асфиксии (59% на 1-й и 87% на 5-й минутах жизни).

На втором этапе данные из центра ВРТ были сопоставлены с информацией ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», в котором из 14 211 детей, состоящих на учете, 451 ребенок был в 2018 г. зачат при помощи ВРТ в центрах репродуктивных технологий субъекта Российской Федерации. При этом наблюдались достоверные различия ($p < 0,001$) относительно срока рождения по сравнению с данными АС «РАМ». Так, 18% детей ($n=80$) родились в доношенном сроке гестации, 82% ($n=371$) — преждевременно. В среднем срок гестации составил $34 \pm 3,7$ нед, масса детей при рождении — 2238 ± 805 г, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте/5-й минуте — $5,1 \pm 1,15/6,5 \pm 1$ балл. Распределение детей по массе тела представлено в табл. 3. Достоверные различия сроков

гестации и антропометрических данных обусловлены, скорее всего, введением информации о факте зачатия путем применения ВРТ, наряду с наличием у детей факторов перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии, согласно приказу Минздрава СО от 11.05.2018 № 760.

База данных, созданная на основе «Регистра детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2010612465 от 08.04.2010), позволяет на третьем этапе исследо-

Таблица 1. Характеристики акушерского анамнеза женщин, зачавших беременность при помощи ВРТ, по данным АС «Программа мониторинга беременных», $n=821$

Table 1. Characteristics of obstetrical anamnesis of women, who were conceived pregnancy by ART, according to AS "Program of monitoring for pregnant women", $n=821$

Параметр	Значение
Средний возраст женщин, годы ($M \pm \sigma$)	$34 \pm 4,7$
Прерывание беременности, зачатой с помощью ВРТ	83 (10,1%)
Средний срок прерывания, нед ($M \pm \sigma$)	$14 \pm 5,7$
Исход беременности неизвестен	48 (6%)
Срок гестации, нед	34
Роды:	687 (84%)
самостоятельные, без применения пособий	129 (18,8%)
оперативные роды: кесарево сечение	393 (57,2%)
вакуум-аспирация	63 (9%)
амниотомия	58 (8,4%)
родовозбуждение	5 (0,7%)
Выскабливание стенок полости матки	14 (2%)
Социально-биологические факторы риска	335 (40,8%)
из них генетическая тромбофилия	129 (18,8%)
Экстрагенитальная патология	606 (74%)
из нее ВИЧ-инфекция	19 (3%)
Хронический гепатит без нарушения функции почек	83 (13,7%)
Осложнения текущей беременности у матери	322 (39,2%)
Роды живым ребенком	683 (99,4%)
Роды мертвым ребенком	4 (0,6%)
Одноплодная беременность	542 (79%)
Многоплодная беременность:	144 (21%)
двойня	139 (96,5%)
тройня	4 (2,8)
четверня	1 (0,7)

вания проанализировать информацию в пределах одного крупного учреждения здравоохранения Свердловской области, такого как ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум»». Так, по данным базы, с 2014 по 2018 г. в указанном учреждении получили медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях 606 детей, зачатых с помощью ВРТ (табл. 4). Из них 82% ($n=498$) младенцев имели группу риска развития ретролентальной фиброплазии (МКБ-10: H35.1). Средний срок гестации составил $31,4 \pm 2,6$ нед, средняя масса тела 1654 ± 492 г.

Таким образом, выводы, сделанные на основе информации из отдельно взятых баз, не позволяют экстраполировать данные на всю популяцию детей, зачатых при помощи ВРТ. Имеющиеся информационные базы медицинских организаций нуждаются

в сопоставлении полей в виде уникальных персональных записей, валидации полей, обработки пропущенных данных и выбросов. Создан прототип приложения для ведения и поддержки единой базы клинических данных, функционал которого включает следующие действия:

- перенос данных из файлов Excel с созданием таблиц в СУБД MySQL;
- добавление информации из файлов Excel в имеющиеся СУБД с просмотром содержимого, возможностью выбора по правилам, задаваемым пользователем, и определения дублирования данных;
- проверка их корректности.

Заключение

Реализации федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИСЗ» будут способствовать разработка и внедрение информационных систем, создание на основе региональных — национальных регистров ВРТ, что позволит провести достоверный анализ исходов применения методов репродукции. Наличие информации о бесплодной паре в регистре с этапа процедуры применения ВРТ поможет избежать систематических

Таблица 2. Характеристика детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным АС «Программа мониторинга беременных», $n=836$
Table 2. Characteristics of children, who were conceived by ART according to AS “Program of monitoring for pregnant women”, $n=836$

Параметр	Значение
Доношенный ребенок:	639 (76%)
доношенный, одноплодная беременность	486 (90%)
доношенный, многоплодная беременность (двойня)	79 (56%)
Недоношенный ребенок:	197 (24%)
недоношенный, одноплодная беременность	56 (10%)
недоношенный, многоплодная беременность всего	60 (41%)
Масса тела, г ($M \pm \sigma$):	2953 ± 813
при доношенной беременности	3265 ± 578
при недоношенной беременности	1948 ± 622
Более 3000/*	473/27
2500–3000/*	147/38
2000–2500/*	115/51
1500–2000/*	55/22
1000–1500/*	28/8
Менее 1000/*	22/5
Длина тела, см ($M \pm \sigma$)	49 ± 5
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте / 5-й минуте, баллы ($M \pm \sigma$)	$6,5 \pm 1,2$ / $7,7 \pm 1,1$
Число детей, родившихся с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте / 5-й минуте	
0–3 балла	32 / 12
4–6 балла	309 / 93
7–10 балла	495 / 731

Примечание. * В том числе при многоплодной беременности.

Таблица 3. Распределение детей, зачатых при помощи ВРТ, по массе тела при рождении, по данным «Регистра детей, нуждающихся в ранней помощи», $n=451$
Table 3. Distribution of babies conceived with ART by babies' birth weight according to register of children needing in early care, $n=451$

Масса тела, г	Число детей	
	абс.	%
Более 3000	78	17,4
2500–3000	88	19,6
2000–2500	119	26,5
1500–2000	74	16,5
1000–1500	60	13
Менее 1000	32	7

Таблица 4. Характеристики детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным регистра «Бонум», $n=606$
Table 4. Characteristics of children, who were conceived by ART according to “Bonum” register, $n=606$

Масса тела, г	Число детей	
	абс.	%
Более 3000	—	—
2500–3000	9	1,5
2000–2500	154	25,5
1500–2000	230	38
1000–1500	124	20,4
Менее 1000	89	14,6

ошибок при оценке течения, исходов беременности и здоровья детей, информация о которых отсутствует в базах данных медицинских организаций. Примером управленческих решений на уровне субъекта Российской Федерации может служить введение информации в АС «РАМ» медицинскими организациями, осуществляющими ВРТ, для регистрации пациентов, ведения беременности и сквозной аналитики. При этом в настоящее время в АС «РАМ» отсутствует сплошная выборка беременных, рожениц и родильниц на территории Свердловской области (например, 10% от пациенток АО «ЦСМ») по причине ввода информации муниципальными медицинскими организациями Екатеринбурга со 2-го квартала 2019 г.

и отсутствия работы в системе медицинских организаций частной формы собственности.

Проведенное в пилотном проекте интегрирование информации на уровне субъекта Российской Федерации – Свердловской области позволит разработать модели прогнозирования исходов и здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, и принять меры для достижения показателей национальных проектов «Демография» и «Здравоохранение». Созданный программный продукт может быть использован в качестве поддержки принятия клинических решений при прогнозировании, моделировании исходов и здоровья детей после применения ВРТ, разработки персонализированных программ лечения и реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 года №240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». <https://rg.ru/2017/05/29/prezident-ukaz240-site-dok.html>. Ссылка активна на 16.06.2019 [Edict of the President of the Russian Federation of may 29, 2017 No. 240 «On the Declaration in the Russian Federation of the Decade of childhood». (in Russ.)]
2. Выступление на заседании президиума Совета при президенте по стратегическому развитию и приоритетным проектам. <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0699/rossia01.php#25> Ссылка активна на 16.06.2019 [Report at the meeting of the Presidium of the presidential Council on strategic development and priority projects. (in Russ.)]
3. Fragoulakis V., Maniadakis N. Estimating the long-term effects of in vitro fertilization in Greece: an analysis based on a lifetime-investment model. Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 247–255. DOI: 10.2147/CEOR.S44784
4. Sunderam S., Kissin D., Crawford S.B., Folger S.G., Jamieson D., Warner L. et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2014. Surveillance Summaries 2017; 66(6): 1–24.
5. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». <http://government.ru/projects/selection/734/35675/> Ссылка активна на 16.06.2019 [Edict of the President of the Russian Federation No. 204 of may 7, 2018 «On the national goals and strategic objectives of the development in the Russian Federation for the period up to 2024». (in Russ.)]
6. National ART Surveillance <https://www.cdc.gov/art/nass/index.html>. Ссылка активна на 16.06.2019.
7. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2017; 32(10): 1957–1973. DOI: 10.1093/humrep/dex264
8. Отчет Российской ассоциации репродукции человека. http://www.rahr.ru/registr_otchet.php. Ссылка активна на 16.06.2019. [Report of the Russian Association of Human Reproduction. (in Russ.)]
9. Allvee K., Rahu M., Haldre K., Karro H., Rahu K. Quality of IVF status registration in the Estonian Medical Birth Registry: a national record linkage study. Reprod Health 2018; 15: 133. DOI: 10.1186/s12978-018-0575-7

Поступила: 13.05.19

Received on: 2019.05.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей

Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов

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

The impact of iron deficiency correction in pregnant women on the perinatal period and children's health status

E.A. Balashova, L.I. Mazur, Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov

Samara State Medical University, Samara, Russia

Цель исследования. Выявить особенности влияния гестационной железодефицитной анемии после лечения препаратами железа на течение перинатального периода и состояние здоровья детей 1-го года жизни, рожденных при доношенном сроке беременности.

Пациенты и методы. Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование доношенных детей I и II группы здоровья с рождения до 1 года. Течение беременности и родов проанализировано ретроспективно. Детям в 6 и 12 мес и матерям через 6 мес после родов проводилось определение общего анализа крови, уровня сывороточного ферритина и С-реактивного белка. Через 6 мес после родов лабораторное обследование прошли 140 пар мать—ребенок с гестационной анемией (1-я группа) и 166 пар — без анемии во время беременности (2-я группа), в 12 мес — 103 и 131 пара соответственно. Все женщины с железодефицитной анемией (1-я группа) во время беременности получали терапию.

Результаты. Гестационная анемия ассоциирована с повышенной частотой угрозы прерывания беременности (отношение шансов — ОШ 3,496; 95% доверительный интервал — ДИ 2,013–6,072), хронической плацентарной недостаточности (ОШ 1,907; 95% ДИ 1,025–3,548), оперативным родоразрешением (ОШ 2,729; 95% ДИ 1,651–4,502), повышенной инфекционной заболеваемостью у беременных (ОШ 1,079; 95% ДИ 1,025–3,548) и нарушением становления лактации (ОШ 1,990; 95% ДИ 1,209–3,277). Пролежневая анемия во время беременности не ассоциирована с низкой массой тела детей при рождении, в 6 и в 12 мес. У детей в возрасте 6 мес частота развития железодефицитной анемии в группе гестационной анемии была 8,6%, что в 2 раза ниже, чем в группе без анемии ($p=0,007$). В возрасте 12 мес частота железодефицитной анемии у детей не различалась ($p=0,543$).

Заключение. Терапия гестационной анемии препаратами железа снижает ее негативное влияние на состояние здоровья детей, в том числе на антропометрические показатели, запасы железа и инфекционную заболеваемость. Сохраняется опосредованное влияние через неблагоприятное течение перинатального периода и низкую продолжительность лактации.

Ключевые слова: дети, биологическая система мать—ребенок, беременность, железодефицитная анемия, перинатальная патология, сывороточный ферритин.

Для цитирования: Балашова Е.А., Мазур Л.И., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 51–58. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-51-58

Purpose. To identify the effects of gestational iron deficiency anemia after treatment with iron-containing drugs during the perinatal period on the health status of full-term children during their 1st year of life.

Patients and methods. The authors carried out a prospective observational cohort study of full-term infants of I & II health group from their birth to twelve months. The course of pregnancy and labor was analyzed retrospectively. Hemoglobin, serum ferritin and C-reactive protein were measured in the six and twelve months old children and their mothers in 6 months after giving birth. We examined 140 couples of mother-child with gestational anemia (Group 1) and 166 couples without anemia during pregnancy (Group 2) in 6 months after giving birth, and in 12 months — 103 and 131 couples respectively. All women with iron deficiency anemia (Group 1) received therapy during pregnancy.

Results. Gestational anemia is associated with threatened miscarriage (Odds Ratio (OR) 3.496; 95% CI 2.013–6.072), chronic placental insufficiency (OR 1.907; 95% CI 1.025–3.548), delivery by cesarean section (OR 2.729; 95% CI 1.651–4.502), increased infectious morbidity in pregnant women (OR 1.079; 95% CI 1.025–3.548) and insufficient lactation (OR 1.990; 95% CI 1.209–3.277). Treated anemia during pregnancy is not associated with low birth weight and low weight of 6 and 12 months old children. 8.6% of 6 months old children suffered from iron deficiency anemia, which is two times lower than in the group without anemia ($p=0.007$). The frequency of iron deficiency anemia did not differ in 12 months old children ($p=0.543$).

Conclusion: Iron supplementation reduces the negative impact of anemia on child's health, including anthropometric indicators, iron stores, and risk of infectious diseases. The indirect effect is maintained through the adverse course of the perinatal period and the low duration of lactation.

Key words: children, mother-child biological system, pregnancy, iron deficiency anemia, perinatal pathology, serum ferritin.

For citation: Balashova E.A., Mazur L.I., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. The impact of iron deficiency correction in pregnant women on the perinatal period and children's health status. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 51–58 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-51-58

По данным ВОЗ, гестационная анемия остается распространенным состоянием, осложняющим течение беременности у 30–80% женщин в мире, оказывая неблагоприятное влияние на исходы родов

и состояние здоровья плода и ребенка [1]. Распространенность анемии значительно колеблется в зависимости от уровня экономического развития страны, культурных особенностей, влияющих на пищевые

привычки, и состояния службы здравоохранения [2]. Известно, что в Юго-Восточной Азии почти 50% женщин страдают анемией во время беременности, тогда как в Америке — только 25%. Основной этиологической формой анемии у беременных, составляющей до 90% всех случаев, является железодефицитная анемия [1, 2]. Несмотря на активные направленные профилактические и лечебные мероприятия, распространенность железодефицитной анемии в Российской Федерации остается высокой. По данным Минздрава России, в среднем ее частота развития у беременных колеблется от 39 до 44%, а у родильниц — от 24 до 27% [3], при этом частота латентного дефицита железа значительно выше [4].

Анмию считают одной из ведущих причин осложненного течения беременности, в частности плацентарной недостаточности с задержкой роста и хронической гипоксией плода, гипо- и гиперплазии плаценты с нарушением ее васкуляризации, преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, несвоевременного излития околоплодных вод, нарушения созревания родовых путей к концу беременности, что реализуется в аномалиях родовой деятельности, патологической кровопотере, повышении частоты возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [5–7].

Считается, что негативное влияние анемии во время беременности на состояние фетоплацентарной системы и здоровье ребенка не ограничивается перинатальным периодом, но продолжается в дальнейшем. По данным разных авторов, гестационная анемия приводит к отставанию в массе и длине тела, повышению инфекционной заболеваемости, даже несмотря на нормализацию гематологических показателей [2, 5, 8]. К отдаленным последствиям перинатального дефицита железа относят повышение риска развития «болезней цивилизации»: метаболического синдрома, артериальной гипертензии, шизофрении, сахарного диабета [7].

Систематический обзор, в который вошло 6 рандомизированных контролируемых и 13 наблюдательных клинических исследований, выявил связь

разной силы и достоверности между дефицитом железа у беременных и неблагоприятным нервно-психическим, моторным и когнитивным развитием, проблемами в поведении у детей [9]. Вероятным объяснением могут служить как степень тяжести анемии и ее этиология, так и нерациональная ферротерапия во время беременности. Несомненно, сочетанный дефицит железа, белка и витаминов группы В повлияет на состояние здоровья ребенка с большей вероятностью, чем умеренное снижение запасов железа и вызванная им легкая железодефицитная анемия [9, 10].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос об эффективности коррекции железодефицитной анемии: возможно ли устранение негативного воздействия после успешной терапии? По результатам оценки ВОЗ, обнаружено снижение риска перинатальной смерти на 28% с каждым увеличением на 10 г/л концентрации гемоглобина у матерей (отношение шансов — ОШ 0,72; 95% доверительный интервал — ДИ 0,62–0,89) [10]. При этом важно учитывать то, что анемия запускает патологические гестационные реакции в системе мать–плод до получения эффекта от медикаментозного вмешательства [3, 5, 6].

Парадокс заключается в том, что не только снижение уровня гемоглобина во время беременности может оказывать неблагоприятное влияние. Так, метаанализ J. Jung и соавт. [11] обнаружил связь неблагополучного течения и исходов беременности не только с низким, но и с высоким уровнем гемоглобина, причем эта особенность наиболее характерна для экономически развитых стран. В связи с этим большой интерес представляют результаты другого метаанализа, которые показали ассоциацию частоты мертворождений с уровнем гемоглобина ≥ 140 г/л, превышающим «норму беременности» [12]. Вероятно, необходимо рассматривать уровень гемоглобина как непрерывный параметр, влияющий на течение беременности за счет, например, повышения вязкости крови, нарушения трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ, а также изменения физиологической гиперволемии во II–III триместре беременности [10–12].

Цель исследования: выявить особенности влияния гестационной железодефицитной анемии после проведенной терапии препаратами железа на течение перинатального периода и состояние здоровья детей 1-го года жизни, рожденных при доношенном сроке беременности.

Характеристика детей и методы исследования

Данная работа представляет часть исследования дефицита железа и железодефицитной анемии у детей на 1-го году жизни. Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование с ретроспективным анализом течения беременности и родов (по данным формы 113/у), включающее детей

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5766-6741
e-mail: mine22@yandex.ru

Мазур Лилия Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4373-0703

Тезиков Юрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8946-501X

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

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

начиная с момента прикрепления к поликлинике (не позднее 14-го дня жизни) до достижения возраста 1 года. Исследование осуществлялось в 2016–2018 гг. в детских поликлинических отделениях Самарского региона (11 детских поликлинических отделений Самары и 3 поликлинических отделения Тольятти). Отбор детей для участия в исследовании выполнен методом сплошной выборки.

Критерии включения: 1) доношенные дети I и II групп здоровья, установленных на первом патронаже по результатам опроса родителей и физикального обследования участковым педиатром; 2) письменное информированное добровольное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и/или вирусным гепатитам (по данным обменной карты, форма 113/у); 2) прикрепление к детской поликлинике, участвующей в исследовании, позднее 14-х суток жизни.

Исследование лабораторных показателей, отражающих статус железа в организме, проводили детям в возрасте 6 (1-й этап) и 12 (2-й этап) мес, а также матерям на момент достижения ребенком 6 мес. Общий анализ крови осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i («Sysmex», Япония). На автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus («Roche», Швейцария) определяли сывороточный ферритин методом иммуноферментного анализа для оценки запасов железа и уровень С-реактивного белка, повышение которого при сопутствующем воспалении сопряжено с высокими уровнями сывороточного ферритина, что может маскировать снижение запасов железа в депо [13].

У детей 6 и 12 мес жизни анемией считали снижение уровня гемоглобина <110 г/л [13], дефицит железа диагностировали при снижении сывороточного ферритина <30 нг/мл [14]. Железодефицитную анемию верифицировали при сочетании низкого уровня гемоглобина (<110 г/л) и сывороточного ферритина (<30 нг/мл). При снижении концентрации гемоглобина <110 г/л и нормальной концентрации сывороточного ферритина >30 нг/мл устанавливался диагноз анемии без дефицита железа.

Анемия во время беременности устанавливалась ретроспективно на основании медицинской документации (форма 113/у). Через 6 мес после родов анемия у женщин диагностировалась при уровне гемоглобина <120 г/л, а дефицит железа — при снижении уровня сывороточного ферритина <15 нг/мл при уровне С-реактивного белка <5 мг/л [13, 14].

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование включено 449 пар мать—ребенок. В первые 6 мес лабораторное обследование прошли 306 детей, исключены из исследования 143 (31,8%) ребенка (41 — отказ родителей от участия;

9 — смена места жительства; 18 — не получены результаты общего анализа крови и/или показателя сывороточного ферритина; 75 — нарушение плана наблюдения). В период от 6 до 12 мес исключены еще 72 ребенка (29 — отказ родителей от участия; 2 — смена места жительства; 11 — не получены результаты общего анализа крови и/или показателя сывороточного ферритина; 30 — нарушение плана наблюдения). Исследование в полном объеме (в 6 и 12 мес) завершили 234 (52,1%) ребенка.

Анализ результатов исследования, построение таблиц и диаграмм выполняли с использованием программ Microsoft Excel, Statistica10.0 и SPSS 16.0. Все полученные данные обрабатывали с применением методов дескриптивной статистики. Для измерения силы связи между двумя нечисловыми (качественными) признаками были построены таблицы сопряженности и рассчитан коэффициент сопряженности Чупрова—Крамера. По таблицам сопряженности были рассчитаны точечные значения отношения шансов (ОШ) и построены 95%-е доверительные интервалы (ДИ).

Результаты и обсуждение

По результатам приверженности условиям исследования в первые 6 мес пары мать—ребенок разделены на 2 группы: 1-я группа — с гестационной анемией (140 пар), 2-я группа — без анемии во время беременности (166 пар). Следовательно, в когорте включенных в ретроспективный анализ беременных частота гестационной анемии составила 45,8%. В соответствии с классификацией ВОЗ [1] практически все случаи анемии были легкой степени, в 2,9% ($n=4$) наблюдений диагностирована средняя степень тяжести анемии. Все женщины 1-й группы получали терапию препаратами железа. В связи с выбыванием пациентов из исследования в 12 мес численный состав пар мать—ребенок был следующим: 1-ю группу составили 103 пары, 2-ю группу — 131 пара.

Влияние гестационной анемии на течение беременности. В настоящее время доказана связь формирования здоровья детей с особенностями течения перинатального периода. Анемия считается важным фактором неблагоприятного течения беременности и ее неблагоприятных исходов. Основные характеристики групп сравнения представлены в табл. 1.

Практически одинаково часто в группах встречались юные первородящие и женщины старше 35 лет. Женщины также не различались по уровню образования и акушерскому анамнезу. Достоверно чаще женщины 1-й группы страдали хронической соматической патологией, преимущественно сердечно-сосудистой системы ($p=0,007$). Большинство детей рождены от первой беременности ($p=0,295$). Несмотря на то что повторные беременности [15] и короткий интергенетический интервал традиционно считаются факторами риска развития

анемии [5], мы не обнаружили значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Метаанализ от 2019 г. выявил ассоциацию анемии во время беременности с недоношенностью и низкой массой плода при рождении, а также мертворождением, оперативным родоразрешением и преэклампсией [11]. Однако авторы отмечают, что при изучении в группах, составленных с учетом социально-экономического уровня страны, в которой проводилось исследование, наибольшая корреляция обнаружена в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Большое значение имеют степень снижения уровня гемоглобина и сроки манифестации анемии: наибольшее негативное влияние ассоциировано с уровнем гемоглобина < 70 г/л и анемией, возникшей в преконцептуальном периоде [12].

В нашем исследовании разницы по частоте развития преэклампсии не обнаружено ($p = 0,569$), что, вероятно, объясняется легкой степенью тяжести анемии и проведенным лечением. При этом в 1-й группе достоверно чаще диагностировались угроза прерывания беременности (ОШ 3,496 при 95% ДИ 2,013–6,072) и хроническая плацентарная недостаточность (ОШ 1,907 при 95% ДИ 1,025–3,548). Кроме того, у женщин с анемией во время беременности отмечен более высокий (ОШ 1,079 при 95% ДИ 1,025–3,548) уровень инфекционной заболеваемости (ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей). По данным литературы, с одной стороны, инфекционно-воспалительный фактор, наряду с алиментарным дефицитом железа и белка, является важным в генезе анемии во время беременности [5]. С другой стороны, хорошо известно негативное влияние дефи-

Таблица 1. Основные характеристики пар мать–ребенок в сравниваемых группах

Table 1. Main characteristics of mother–child dyads of comparison groups

Характеристика	1-я группа ($n=140$)	2-я группа ($n=166$)	Всего ($n=306$)	p
Юные первородящие (≤ 18 лет)	0	3% (5)	1,6% (5)	0,065
Возраст матери ≥ 35 лет	12,1% (17)	14,5% (24)	13,4% (41)	0,553
Осложненный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная беременность, неразвившаяся беременность)	20,7% (29)	25,3% (42)	23,2% (71)	0,343
Высшее образование у матери	59,3% (83)	60,8% (101)	60,1% (184)	0,782
Хроническая соматическая патология у матери	55% (77)	34,9% (58)	44,1% (135)	0,000
в том числе хронические заболевания ЖКТ* (хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит)	34,3% (48)	28,3% (47)	31% (95)	0,262
хронические заболевания мочевой системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	10% (14)	11,4% (19)	10,8% (33)	0,684
хронические заболевания органов дыхания (хронический обструктивный и необструктивный бронхит)	10% (14)	12% (20)	11,1% (34)	0,569
хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана)	20,7% (29)	9,6% (16)	14,7% (45)	0,007
хронические заболевания эндокринной системы (диффузное и узловое увеличение щитовидной железы, ожирение, метаболический синдром)	2,9% (4)	7,2% (12)	5,2% (16)	0,121
аллергические заболевания (атопический дерматит, нейродермит, аллергический ринит, бронхиальная астма)	12,1% (17)	13,3% (22)	12,7% (39)	0,772
Неполная семья	5,7% (8)	6,6% (11)	6,2% (19)	0,742
Рождены от первой беременности	76,4% (107)	81,3% (135)	79,1% (242)	0,295
Многодетная семья (≥ 3 детей)	2,9% (4)	4,2% (7)	3,6% (11)	0,760
Промежуток между беременностями < 2 лет	5,7% (8)	2,4% (4)	3,9% (12)	0,153
Рвота беременных	32,1% (45)	26,5% (44)	29,1% (89)	0,280
Преэклампсия	10% (14)	12% (20)	11,1% (34)	0,569
Угроза прерывания беременности	37,1% (52)	14,5% (24)	24,8% (76)	0,000
Хроническая плацентарная недостаточность	20,7% (29)	12% (20)	16% (49)	0,040
Инфекционные заболевания во время беременности	60,7% (85)	47,6% (79)	53,6% (164)	0,022

Примечание. *ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

цита железа на иммунную систему [16] и, соответственно, на инфекционную заболеваемость [17].

Общая частота оперативного родоразрешения составила 30,7% (94 из 306 случаев). В 1-й группе путем операции кесарева сечения было рождено в 2 раза больше детей: 42,1% ($n=59$) против 21,1% ($n=35$) во 2-й группе ($p<0,001$). Между частотой выявления железодефицитных состояний и оперативных родоразрешений обнаружена положительная связь средней силы ($\kappa=0,227$; $p<0,05$).

Анализ состояния запасов железа у женщин через 6 мес после родов, оцененный по уровню сывороточного ферритина в соответствии с диагностическими критериями, выявил отсутствие межгрупповых различий ($p=0,334$). Несмотря на то что определение сывороточного ферритина рекомендуется ВОЗ в качестве метода для диагностики дефицита железа [13], уровень ферритина служит суррогатным маркером, его чувствительность и специфичность зависят от выбранных предельных значений. В настоящее время в качестве порогового уровня сывороточного ферритина предлагается 15 нг/мл. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что это специфичное, но мало чувствительное пороговое значение и его применение приведет к пропуску значительного числа пациентов с дефицитом железа, возможно, вплоть до 50% [18]. Пороговое значение 30 нг/мл позволяет повысить чувствительность данного показателя в диагностике дефицита железа, но приводит к увеличению числа ложноположительных результатов. Использование порогового значения 30 нг/мл также позволяет

повысить чувствительность метода определения уровня сывороточного ферритина в диагностике железодефицитной анемии (подтверждение диагноза железодефицитной анемии во взрослой популяции результатами костномозговой пункции) с 25 до 92% при сохраняющейся специфичности 98% [19]. В связи с этим мы оценили частоту возникновения дефицита железа у женщин с использованием порогового значения уровня сывороточного ферритина 30 нг/мл и также не обнаружили достоверных различий между группами ($p=0,675$).

Железодефицитная анемия легкой степени обнаружена у 13 (4,2%) женщин и достоверно чаще ($p=0,025$) – в 1-й группе (см. рисунок). Полученные результаты по диагностике железодефицитных состояний через 6 мес после родов позволяют считать ферротерапию в 1-й группе женщин во время беременности достаточно результативной, чтобы оценить влияние скорректированного гестационного дефицита железа на формирование здоровья детей.

Влияние гестационной анемии на течение неонатального периода и первых 6 мес жизни детей. Частота развития острой асфиксии и родовой травмы в группах не различалась. Родовая травма диагностирована у 4 (2,9%) детей 1-й группы, тогда как во 2-й группе – у 7 (4,2%; $p=0,760$). В состоянии острой асфиксии родились по 4 ребенка в 1-й (2,9%) и 2-й (2,4%) группах ($p>0,05$). По данным метаанализа, гестационная анемия повышает риск перинатальной асфиксии в 3,57 раза (95% ДИ 1,53–8,29), снижает оценку по шкале Апгар (<7 баллов) на 1-й минуте в 2,11 раза (95% ДИ 1,12–3,96), на 5-й минуте –

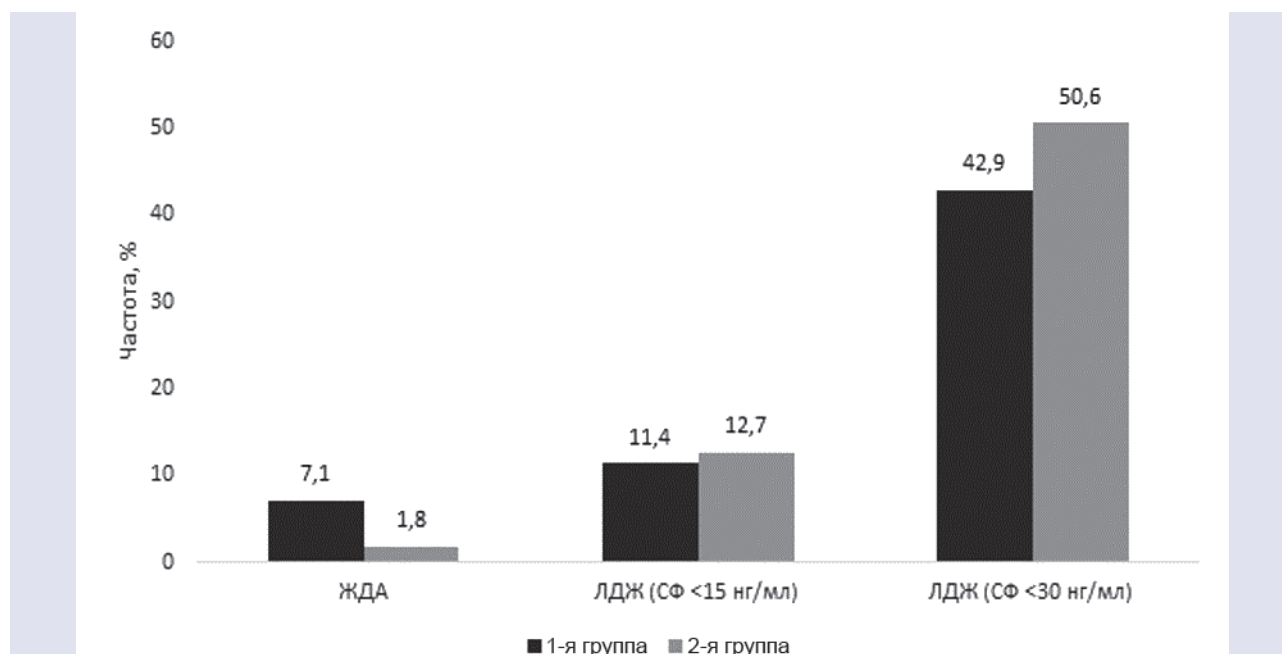


Рисунок. Частота выявления железодефицитных состояний у женщин сравниваемых групп через 6 мес после родов. ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа; СФ – сывороточный ферритин.

Figur. The frequency of iron deficiency in women of comparison groups 6 months after birth.

ЖДА – iron deficiency anemia; ЛДЖ – latent iron deficiency; СФ – serum ferritin.

в 1,57 раза (95% ДИ 1,10–2,27) [11]. С учетом этого можно предположить, что терапия препаратами железа повышает устойчивость к формированию родовой травмы смешанного генеза. В то же время в соответствии с дизайном исследования в него не включались недоношенные, морфофункционально незрелые дети, у которых риск развития острой асфиксии с низкой оценкой по шкале Апгар, интранатальной травматизации тканей плода значительно выше.

Анемии беременных считают основной причиной рождения недоношенных и маловесных детей [4]. Однако существуют данные о связи гестационной анемии только с преждевременными родами, но не с низкой массой тела при рождении [20, 21]. Похожие результаты получены в исследовании А.В. Козловской [22], согласно которому масса тела у детей, рожденных от женщин с анемией во время беременности, была выше.

Анализ массы тела при рождении в соответствии со стандартами ВОЗ [23] показал, что с массой тела ниже средних значений ($<2\sigma$) родились 8 (5,7%) детей в 1-й группе и только 3 (1,8%) во 2-й группе, однако различия недостоверны ($p=0,120$). При этом из 15 детей, родившихся с массой выше средних значений, 14 относятся ко 2-й группе и только 1 ребенок – к 1-й группе ($p=0,002$). Корреляционный анализ выявил отсутствие связи между пролеченной железодефицитной анемией во время беременности и низкой массой тела при рождении ($\kappa=0,105$; $p>0,05$). По-видимому, анемия во время беременности влияет на риск рождения маловесного ребенка, но ее терапия позволяет в значительной степени нивелировать негативные эффекты.

Поскольку описано влияние анемии во время беременности на риск развития гипогалактии [2], мы провели анализ продолжительности естественного вскармливания в группах. На искусственное вскармливание в первые 3 мес жизни переведены 52 (37,1%) ребенка 1-й группы и только 38 (22,9%) 2-й группы ($p=0,007$). Исключительно грудное вскармливание к 6 мес сохранили 6 (4,3%) женщин в 1-й группе и 20 (12%) – во 2-й группе ($p=0,013$). Полученные данные подтверждают нарушение лактопоза у женщин 1-й группы, несмотря на коррекционные мероприятия в отношении железодефицитных состояний во время беременности.

Большинством авторов гестационная анемия считается основной причиной анемии у детей грудного возраста [2]. В исследованиях приводятся данные о возникновении или прогрессировании железодефицитной анемии у 68% детей до 1 года при наличии железодефицитной анемии у матери во время беременности [24]. Однако существует мнение о неоднозначности этой связи. В этом случае большее значение имеет не наличие анемии, а степень ее тяжести и глубина дефицита железа [25].

Анализ возможного влияния гестационной анемии на запасы железа у ребенка (табл. 2) показал, что в 1-й группе частота развития железодефицитной анемии у детей в возрасте 6 мес достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p=0,007$). Вероятно, у детей 1-й группы сочетание нетяжелой степени анемии у матерей с адекватной терапией могло привести к формированию оптимальных антенатальных запасов железа по сравнению с таковыми у детей, матери которых не получали дополнительно препаратов железа. В пользу данного положения свидетельствует отсутствие статистически значимых различий по частоте выявления латентного дефицита железа в группах ($p=0,495$), а также то, что в 1-й группе детей отсутствие железодефицитных состояний диагностировалось в 1,4 раза чаще. Расчет отношения шансов показал защитное влияние приема препаратов железа и необходимость в большинстве случаев дополнительного поступления данного эссенциального элемента в антенатальном периоде (ОШ 0,393 при 95% ДИ 0,194–0,796; $p<0,05$).

Влияние гестационной анемии на течение второго полугодия жизни детей. Данные по особенностям течения второго полугодия жизни представлены по 234 детям, полностью выполнившим программу исследования. Состояние здоровья во втором полугодии оценивалось по антропометрическим данным, острой заболеваемости и частоте выявления железодефицитных состояний.

У большинства детей обеих групп в возрасте 12 мес масса тела находилась в средних значениях. Масса тела, превышающая среднюю на 2 сигмальных отклонения и более, обнаружена у 8 (7,8%) детей 1-й группы и 15 (11,5%) 2-й группы ($p=0,343$). Масса тела меньше средней выявлена только у 3 детей, все наблюдения относились к 1-й группе ($p=0,084$).

Таблица 2. Частота выявления железодефицитных состояний у детей групп сравнения в 6 мес

Table 2. Prevalence of iron deficiency at 6 months of age in children born from mothers with and without IDA during pregnancy

Патология	1-я группа (n=140)	2-я группа (n=166)	Всего (n=306)	p
ЖДА	8,6% (12)	19,3% (32)	14,4% (44)	0,007
ЛДЖ	25% (35)	21,7% (36)	23,2% (71)	0,495
Анемия без дефицита железа	2,9% (4)	13,9% (23)	8,8% (27)	<0,001
Отсутствует	63,6% (89)	45,2% (75)	53,6% (164)	0,002

Примечание. ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа.

Таблица 3. Частота выявления железодефицитных состояний у детей сравниваемых групп в 12 мес

Table 3. Prevalence of iron deficiency at 12 months of age in children born from mothers with and without IDA during pregnancy

Патология	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=131)	Итого (n=234)	p
ЖДА	22,3% (23)	19,1% (25)	20,5% (48)	0,543
ЛДЖ	51,5% (53)	46,6% (61)	48,8% (114)	0,458
Анемия без дефицита железа	0	0	0	1,000
Отсутствует	26,2% (27)	34,4% (45)	30,8% (72)	0,179

ЖДА — железодефицитная анемия; ЛДЖ — латентный дефицит железа.

Резистентность к инфекционным заболеваниям и проявления специфической иммунологической чувствительности в группах статистически значимо не различались. За 12 мес болели острыми респираторными заболеваниями 4 раза и более 23 (22,3%) ребенка 1-й группы и 25 (19,1%) 2-й группы ($p=0,543$), не болели острыми респираторными заболеваниями 24 (23,3%) и 44 (33,6%) соответственно ($p=0,084$). Проявления пищевой аллергии обнаружены у 33 (23,6%) детей 1-й группы и 39 (23,5%) 2-й группы ($p=0,988$). Различия по частоте выявления железодефицитных состояний у детей сравниваемых групп в возрасте 12 мес жизни не обнаружено, что свидетельствует о снижении влияния антенатальных и интранатальных факторов риска во втором полугодии жизни (табл. 3).

Заключение

Таким образом, по нашим данным, железодефицитная анемия во время беременности при рациональной ферротерапии преимущественно ограничивает свое влияние перинатальным периодом, повышая частоту угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности и инфекционной заболеваемости беременных, что закономерно объясняет обнаруженную ассоциативную связь с оперативным родоразрешением. Отсутствие статистически значимых различий по частоте рождения маловесных детей также, вероятно, связано с адекватно проведенной терапией препаратами железа. Кроме того, своевременная

коррекция железодефицитных состояний позволяет значительно снизить их негативное влияние на риск развития железодефицитной анемии у детей в постнатальном периоде жизни. Наиболее ярко отрицательное влияние анемии во время беременности оказывает на продолжительность естественного вскармливания, что само является фактором риска развития патологии. Данное обстоятельство возможно объяснить развитием хронической плацентарной недостаточности, влияющей на гестационный маммогенез и становление лактации. Успешная терапия гестационной анемии значительно снижает риск развития инфекционной и аллергической патологии у детей на 1-м году, а также способствует формированию нормальных антропометрических показателей.

В заключение необходимо отметить, что анемия — фактор нарушения фетального программирования здоровья детей через влияние гипоксии на фетоплацентарный комплекс, что с учетом полученных данных объективизирует необходимость снижения ее негативного влияния путем своевременной медикаментозной профилактики, активного выявления и терапии. Комплексный подход к ведению биологической пары мать—ребенок высокого риска развития железодефицитным состоянием должен полностью отвечать требованиям модели «4П-медицины»: «персонализация, предикция, своевременная превенция, партисипативность», что, несомненно, является залогом успешного ведения пациентов с данной системной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization, 2015; 43.
2. Буданов П.В. Дефицит железа у беременных — прагматичный подход к профилактике и терапии. Трудный пациент 2014; 1–2 (12): 16–21. [Budanov P.V. Iron Deficiency in Pregnant Women — Pragmatic Approach to Prevention and Treatment. Trudnyi patsient 2014; 1–2 (12): 16–21. (in Russ.)]
3. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Докучева Р.С.-Э. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Медицинский совет 2017; 13: 58–62. [Tyutyunik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Dokueva R.S.-E. Iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. Medicinskij sovet 2017; 13: 58–62. (in Russ.)]
4. Коноводова Е.Н., Докучева Р.С.-Э., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология. Русский медицинский журнал 2011; 20: 1228–1231. [Konovodova E.N., Dokueva R.S.-E., Jakunina N.A. Iron deficiency in obstetrics and gynecology practice. Russkii meditsinskii zhurnal 2011; 20: 1228–1231. (in Russ.)]
5. Паенди О.Л., Оразмурадов А.А., Князев С.А., Апресян С.В., Шешко П.Л., Дмитриева Е.В., Ермолова Н.П. Особенности течения беременности при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (анемия, пиелонефрит, артериальная гипертензия). Вестник РУДН. Серия: Медицина 2012; 5: 515–524. [Paendi O.L., Orazmuradov A.A., Knyazev S.A., Apresyan S.V., Sheshko P.L., Dmitrieva E.V., Ermolova N.P. Features of the course of pregnancy in some extragenital diseases (anemia, pyelonephritis, arterial hypertension). Vestnik RUDN. Series: Medicine 2012; 5: 515–524. (in Russ.)]

- Ermolova N.P. Some details of development of pregnancy with extragenital diseases (anemia, pyelonephritis, arterial hypertension). *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina* 2012; 5: 515–524. (in Russ.)]
6. Moeller S.L., Schmiegelow C., Larsen L.G., Nielsen K., Msemo O.A., Lusingu J.P.A. et al. Anemia in late pregnancy induces an adaptive response in fetoplacental vascularization. *Placenta* 2019; 80: 49–58. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.009
 7. Таупова И.М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности. *Вестник Башкирского университета* 2015; 20 (3): 1100–1104. [Таупова И.М. Medical and social aspects of iron deficiency anemia in pregnancy. *Vestnik bashkirskogo universiteta* 2015; 20 (3): 1100–1104. (in Russ.)]
 8. Шаховская И.Н., Цуркан С.В. Региональные аспекты профилактики и лечения анемии у беременных. *Практическая медицина* 2011; 5 (53): 129–131. [Shakhovskaya I.N., Tsurcan S.V. Regional aspects of the prevention and treatment of anemia in pregnant. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 5 (53): 129–131. (in Russ.)]
 9. Iglesias L., Canals J., Arijia V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58 (10): 1604–1614. DOI: 10.1080/10408398.2016.1274285
 10. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282 (5): 577–580.
 11. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T., Islam M.R., Rahman M.O., Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450 (1): 69–82. DOI: 10.1111/nyas.14112
 12. Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450 (1): 47–68. DOI: 10.1111/nyas.14093
 13. World Health Organization/UNICEF/UNU. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2017
 14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. <http://nodgo.org/> [Federal clinical guidelines for diagnostics and treatment of iron deficiency anemia. (in Russ.)]
 15. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *РМЖ. Мать и дитя* 2018; 2 (1): 59–64. [Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMJ* 2018; 26 (2–1): 59–64. (in Russ.)]
 16. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей. *РМЖ* 2013; 14: 789–792. [Zakharova I.N., Machneva E.B. Treatment and prophylactics of iron deficiency in children. *RMJ* 2013; 14: 789–792. (in Russ.)]
 17. Somuk B.T., Sapmaz E., Soyali H., Yamanoglu M., Mendil D., Arici A., Gurbuzler L. Evaluation of iron and zinc levels in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Am J Otolaryngol* 2016; 37 (2): 116–119. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.11.002
 18. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., La Salle B.D., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl): 1634S–1639S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155960
 19. Short M.W., Domagalski J.E. Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2013; 87 (2): 98–104. <https://www.aafp.org/afp/2013/0115/p98.html>
 20. Mireku M.O., Davidson L.L., Boivin M.J., Zoumenou R., Massougboji A., Cot M., Bodeau-Livinec F. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function. *Pediatrics* 2016; 138 (6). pii: e20161319. DOI: 10.1542/peds.2016-1319
 21. Kozuki N., Lee A.C., Katz J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational age outcomes. *J Nutr* 2012; 142 (2): 358–362. DOI: 10.3945/jn.111.149237
 22. Козловская А.В. Анемия у матери и масса тела новорожденного. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2015; 7 (1): 97–104. [Kozlovskaya A.V. Maternal anemia and birthweight. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikov (Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov)* 2015; 7 (1): 97–104. (in Russ.)]
 23. ВОЗ. Нормы для оценки роста детей. <https://www.who.int/childgrowth/standards/ru/> [WHO. Child growth standards. (in Russ.)]
 24. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных: принципы современной терапии. *Медицинский совет* 2015; 20: 58–63. [Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anaemia in pregnant women. Principles of therapy today. *Meditsinskii sovet* 2015; 20: 58–63. (in Russ.)]
 25. Kumar A., Rai A.K., Basu S., Dash D., Singh J.S. Cord Blood and Breast Milk Iron Status in Maternal Anemia. *Pediatrics* 2008; 121 (3): e673–e677. DOI: 10.1542/peds.2007-1986

Поступила: 17.10.19

Received on: 2019.10.17

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 17-44-630537\17.

Source of financing:

The study was carried out with the financial support of the Russian Federal Property Fund and the Government of the Samara Region in the framework of the scientific project No. 17-44-630537\17.

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.

Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы

Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия

Optimizing assessment of risk factors for severe bronchial asthma

N.L. Potapova, I.N. Gaymolenko, Yu.N. Smolyakov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Учет информативных признаков развития тяжелой бронхиальной астмы особенно важен для организации первичной и вторичной профилактики данного заболевания.

Цель исследования. Определение анамнестических предикторов тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы. Проанализированы факторы риска у 335 пациентов с бронхиальной астмой. В процессе статистической обработки отобраны 287 пациентов, сформирована прогностическая модель.

Результаты. Предикторами тяжелого течения бронхиальной астмы является комбинация таких факторов, как высокая частота развития ОРВИ в первые 3 года жизни (отношение шансов — ОШ 4,5; $p < 0,0001$), курение родителей (ОШ 3,9; $p < 0,01$), женский пол (ОШ 2,06; $p = 0,041$), возраст пациента (ОШ 1,44; $p < 0,0001$) и раннее начало заболевания (ОШ 0,58; $p < 0,0001$).

Заключение. Полученные результаты следует использовать для прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы на основании доступного в практическом здравоохранении анализа комплекса анамнестических данных, что позволяет рационально организовать диспансерное наблюдение за больными детьми.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, факторы риска, ROC-анализ.

Для цитирования: Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(1): 59–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-59-64

Purpose. To determine the anamnestic predictors of severe bronchial asthma in children.

Material and methods. We analyzed risk factors of 335 patients with bronchial asthma. We statistically selected 287 patients and developed a prognostic model.

Results. The predictors of severe bronchial asthma are combination of factors such as high incidence of ARVI in the first 3 years of life (odds ratio — OR 4.5; $p < 0.0001$), smoking parents (OR 3.9; $p < 0.01$), female (OR 2.06; $p = 0.041$), patient age (OR 1.44; $p < 0.0001$) and the early disease debut (OR 0.58; $p < 0.0001$).

Conclusion. The results obtained should be used to predict the severe course of bronchial asthma based on the analysis of anamnestic data complex available in practical healthcare, to organize dispensary observation of sick children.

Key words: children, bronchial asthma, risk factors, ROC-analysis.

For citation: Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. Optimizing assessment of risk factors for severe bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(1): 59–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-59-64

Тяжелая бронхиальная астма в детском возрасте — особенно серьезная проблема, поскольку ведет к ранней инвалидизации и неблагоприятному прогнозу для детей в будущем [1]. Для успешного управления тяжелым, трудно курабельным течением заболевания следует обратить особое внимание на вопросы вторичной и третичной профилактики. Краеугольный камень профилактических мероприятий — правильный учет факторов риска и возможность прогнозирования течения заболевания с учетом анамнестических данных. В настоящее

время огромное число публикаций и исследовательских работ посвящено разработке прогностических моделей, не всегда доступных врачам первичного и даже специализированного звена. В то же время среди качественных параметров медицинских тестов большое значение приобретают показатели диагностической чувствительности, специфичности, позволяющие определить вероятность прогноза конкретного исхода методом формирования прогностической модели [2–4].

Цель исследования: определить анамнестические предикторы тяжелого течения бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели было реализовано несколько последовательных этапов исследования, получивших одобрение локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. На начальном этапе проведен анализ анамнестических и клиничко-функциональных данных 335 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с вери-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Потапова Наталья Леонидовна — к.м.н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211
e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8771-5230

Смоляков Юрий Николаевич — к.м.н., доц., зав. кафедрой медицинской физики и информатики Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-7920-7642
672040 Чита, ул. Горького, д. 39 А

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65(1)

фицированным диагнозом бронхиальной астмы разной степени тяжести. На исследование получено информированное добровольное согласие родителей и детей старше 15 лет. Формирование групп больных осуществляли в соответствии с классификацией бронхиальной астмы у детей, регламентированной отечественными согласительными документами [5]. Были отобраны 112 пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы, контрольную группу составили 223 ребенка (143 с заболеванием легкой степени тяжести и 80 пациентов со среднетяжелым течением болезни). Гендерное соотношение: 182 (54,3%) мальчика и 153 (45,7%) девочки.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания на момент обследования; хронические заболевания в стадии обострения; врожденные аномалии развития легких; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные болезни печени, почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Правильная оценка анамнеза позволяет выявить факторы риска развития и прогрессирования заболевания. Проведены сбор и оценка следующих данных анамнеза: возраст, пол ребенка, возраст дебюта бронхиальной астмы, длительность заболевания, наличие у родственников бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний, течение беременности и родов, масса тела ребенка при рождении, заболевания первого года жизни и в раннем возрасте, частота острых респираторных вирусных инфекций, триггеры обострения бронхиальной астмы, спектр сенситизации, коморбидные аллергические заболевания, условия проживания и вредные факторы быта.

Для построения итоговой модели, позволяющей уточнить диагностическую ценность признаков, использовалась бинарная логистическая регрессия с представлением полученных данных, репрезентированных в виде бинарного признака: например, да/нет, искусственное/естественное и т.д. Результаты бинарной классификации представлены ROC-кривой, позволяющей оценить качество и прогностическую способность модели по классифицированию на тяжелую и нетяжелую астму. В роли классификатора обычно выступает некий числовой параметр, который называют точкой отсечения, или пороговым значением.

Для случая двух исходов, например, «сформировалась тяжелая астма» (положительный исход) и «сформировалась нетяжелая астма» (отрицательный исход), ROC-кривая отображает зависимость между чувствительностью (sensitivity, Se) и специфичностью (specificity, Sp). Возможный вариант решения представляет непрерывную величину, его значение может располагаться в интервале от 0 до 1. Значение отклика, близкое к 0, свидетельствует о низкой вероятности развития тяжелой бронхиальной астмы, и напротив — значение, близкое к 1, свидетельствует

в пользу высокого риска тяжелого течения болезни. Считается, что вывод о прогнозе положительного эффекта делается при его вероятности $>0,5$, отрицательного — при его вероятности $\leq 0,5$. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда хи-квадрат (χ^2), а также показателем отношения шансов (ОШ). Сравнение двух тестов и более проводили с учетом площади под кривыми (AUC-Area Under Curve). Другими словами, чем больше площадь под ROC-кривой, тем лучше качество модели: $-0,9-1,0$ — отличное; $-0,8-0,9$ — очень хорошее; $-0,7-0,8$ — хорошее; $-0,6-0,7$ — среднее; $-0,5-0,6$ — неудовлетворительное. Достоверность различий между двумя несвязанными совокупностями оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера. Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В когорте обследуемых детей с тяжелой бронхиальной астмой пациенты старшего школьного возраста встречались в 1,4 раза чаще, при этом более 50% из них отмечали манифестацию заболевания в возрасте до 3 лет ($p < 0,01$). Пациенты с нетяжелым течением бронхиальной астмы, напротив, преимущественно относились к возрастной категории дошкольного возраста, и астма у них развивалась в возрасте старше 3 лет.

У матерей пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в 1,7 раза чаще регистрировалась угроза прерывания беременности ($p < 0,01$), не выявлено статистически значимых различий по частоте кесарева сечения, натальной травмы и массы тела ребенка при рождении. ОРВИ и бронхиты с практически ежемесячной частотой в первые 3 года жизни в 1,3 раза чаще регистрировались у детей с развившейся тяжелой бронхиальной астмой ($p < 0,01$). Неблагоприятные бытовые условия, проживание в зоне пассивного курения также доминировали в группе пациентов с более выраженными симптомами бронхиальной астмы. Аллергический ринит у 1/3 детей сопутствовал нетяжелому варианту течения заболевания, составляя при тяжелой бронхиальной астме уже половину в структуре коморбидной аллергопатологии ($p < 0,01$) (табл. 1).

Следует отметить, что статистическая значимость изолированных факторов риска не отражает их комбинированного влияния на течение бронхиальной астмы. Максимальной прогностической способностью может обладать группа предикторов, взаимное влияние которых обеспечивает значительную чувствительность и специфичность прогноза формирования тяжелой астмы. В связи с этим методом наибольшего правдоподобия с использованием критерия Акаике (AIC) [6] пошагово были исключены незначимые факторы риска и создана бинарная логистическая модель (табл. 2).

Качественные признаки переведены в бинарные: «0» означал отсутствие признака, а «1» — его наличие. Ранжирование признаков методом ОШ свидетельствует, что наибольшее влияние на развитие тяжелой бронхиальной астмы имеют высокая частота ОРВИ,

курение обоих или одного родителя в семье, женский пол, возраст ребенка и возраст дебюта заболевания. Полученные нами результаты подтверждают факты, выявленные зарубежными и отечественными исследователями в области изучения фак-

Таблица 1. Некоторые анамнестические показатели у детей с бронхиальной астмой, абс. (%)

Table 1. Some anamnestic indicators in children with bronchial asthma, n (%)

Показатель	Тяжесть бронхиальной астмы	
	нетяжелая (n=223)	тяжелая (n=112)
Возраст, годы		
1–3	9(4,0)	3(2,7)
4–7	76 (34,1)	23 (20,5)*
8–11	73 (32,7)	41(36,6)
12–18	65 (29,2)	45 (40,2)*
Возраст дебюта болезни:		
младше 3 лет	67 (30,0%)	60 (53,6%)*
старше 3 лет	156 (70,0%)	52 (46,4%)*
Соотношение мальчики : девочки	3,3:1,0	1,2:1,0
Наследственность:		
по материнской линии	92 (41,2)	49 (43,8)
по обеим линиям	22 (9,9)	9(8,0)
Угроза прерывания беременности	50 (22,4)	43 (38,4)*
Кесарево сечение	35 (15,7)	22 (19,6)
Натальная травма	19 (8,5)	12 (10,7)
Масса тела при рождении менее 2500 г	30 (13,5)	20 (17,9)
Масса тела при рождении более 4000 г	15 (6,7)	6(5,4)
Заболевания в раннем возрасте:		
частые ОРВИ, бронхиты	144 (64,6)	97 (86,6)*
пневмонии	21 (9,4)	12 (10,7)
Жилищно-бытовые условия:		
неблагоприятные условия проживания	55 (24,6)	45 (40,2)*
наличие домашних животных	53 (23,7)	43 (38,4)*
курит один родитель	40 (17,9)	(29,5)*
курят оба родителя	18 (8,1)	7(6,3)
Сопутствующая патология:		
аллергический ринит	75 (33,6)	55 (49,1)*
атопический дерматит	18 (8,0)	10 (8,9)

Примечание. *Достоверные различия с группой детей, больных нетяжелой бронхиальной астмой, по критерию углового преобразования Фишера ($p<0,01$).

Note. *Significant differences with a group of children with mild asthma according to the Fisher angular transformation criterion ($p<0.01$).

Таблица 2. Параметры уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «тяжелая бронхиальная астма»

Table 2. Parameters of logistic regression analysis equations for the dependent variable «severe bronchial asthma»

Предиктор	Коэффициент	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
Константа	–4,273		44,793	<0,0001
Женский пол	0,72	2,06 (1,20–4,52)	4,142	0,041
Курение одного родителя	1,104	3,08 (1,45–6,46)	7,684	0,0055
Курение обоих родителей	1,360	3,90 (1,36–11,13)	6,564	0,010
Возраст пациентов	0,364	1,439 (1,27–1,65)	29,460	<0,0001
Возраст дебюта заболевания	–0,545	0,578 (0,48–0,67)	42,505	<0,0001
Частота ОРВИ	1,503	4,499 (2,63–9,26)	23,125	<0,0001

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval.

торов риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы [6, 7].

Вероятность развития тяжелой бронхиальной астмы вычисляли по следующему уравнению регрессии:

$$\text{LOGIT} = -4,273 + 0,72 \cdot \text{ПОЛЖ} + 1,104 \cdot \text{КУРЕНИЕ1} + 1,360 \cdot \text{КУРЕНИЕ2} + 0,364 \cdot \text{ВОЗРАСТ} - 0,545 \cdot \text{ДЕБЮТ} + 1,503 \cdot \text{ОРВИ},$$

$P = 1 / (1 + e^{-\text{LOGIT}})$, где P – вероятность развития тяжелой бронхиальной астмы;

ПОЛЖ – женский пол, в случае мужского пола принимает значение «0»; **КУРЕНИЕ1** – курение одного из родителей; **КУРЕНИЕ2** – курение обоих родителей; **ВОЗРАСТ** – возраст пациента в годах; **ДЕБЮТ** – возраст дебюта заболевания в годах; **ОРВИ** – частота ОРВИ в первые 3 года жизни/месяц.

Значение выше порога $P > 0,5$ свидетельствует о высокой вероятности развития тяжелого течения бронхиальной астмы, $P < 0,5$ – о низком риске развития тяжелой бронхиальной астмы.

Графическое представление ROC-кривой показало, что оптимальный порог отсечения (специфичность 81,8%, чувствительность 87,4%) при прогнозировании результата (между 0 – легкая и умеренная степень и 1 – тяжелая) составляет 0,28 (вместо стандартно принятого порога, равного 0,5). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 90,6%, что свидетельствует об отличном качестве модели (рис. 1).

Комплексная диаграмма распределения шансовой статистики модели (рис. 2) демонстрирует влияние факторов на развитие тяжелой степени бронхиальной астмы. Достоверным предрасполагающим влиянием на результат обладают следующие признаки: женский пол, курение родителей, возраст пациента и частота ОРВИ. Фактор дебюта заболевания оказывает противоположное действие.

Известно, что ряд агентов оказывает прямое и опосредованное повреждающее действие на эпителий респираторного тракта, снижает барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей, повышая проницаемость для аллергенов и раздражителей. К числу подобных факторов относятся респираторно-

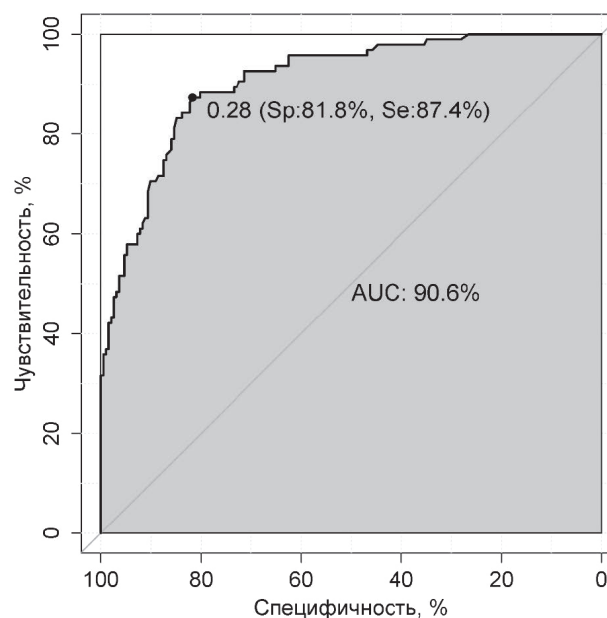


Рис. 1. ROC-кривая (кривая ошибок) логистической регрессионной модели прогноза тяжелой бронхиальной астмы.

Sp, specificity – специфичность 81,8%; Se, sensitivity – чувствительность 87,4%.

Fig. 1. ROC-curve (error curve) of logistic regression model of severe bronchial asthma prognosis.

Sp, specificity 81,8%; Se, sensitivity 87,4%.

синтициальный вирус и риновирус, в 90% случаев способствующие первому эпизоду бронхообструкции у детей, впоследствии заболевших бронхиальной астмой [8–11]. W.W. Busse и соавт. (2010) [12] установили, что после перенесенной вирусной инфекции частицы вирусной РНК сохранялись в нижних дыхательных путях более 14 дней и служили причиной обострений бронхиальной астмы у 80–85% пациентов. Обострения, спровоцированные респираторно-синтициальным вирусом, относятся к тяжелым и могут потребовать оказания реанимационной помощи [13].

Согласно проведенному анализу независимый предиктор «частота ОРВИ» (частота ОРВИ 1 раз в месяц и более) ($\chi^2 = 23,125$; $p < 0,0001$) вносит наибольший вклад в зависимую переменную «тяжелая бронхиальная астма». Согласно ОШ вероятность

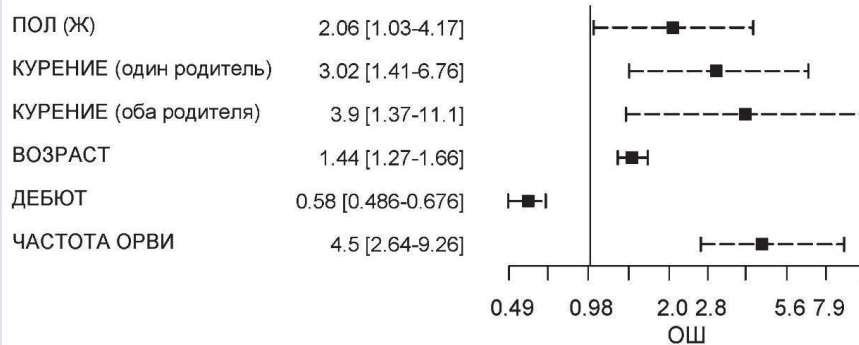


Рис. 2. Анализ отношения шансов (ОШ) по исследуемым факторам.

Fig. 2. Analysis of the odds ratio (ОШ) by the studied factors

развития тяжелой бронхиальной астмы при высокой частоте респираторных вирусных заболеваний увеличивается в 4,49 раза.

В работах отечественных исследователей Р.З. Тихоновой (2015) [14], Н.А. Ильенковой и Л.В. Степановой (2011) [15] показано, что микроэкология в местах проживания пациентов (печное отопление, животные в доме, пушистые ковры и матрасы в квартире) и неблагоприятные макроэкологические (промышленные) условия значительно увеличивают частоту формирования бронхиальной астмы у детей; высокий риск ее развития также возникает при активном (ОШ 7,9) и пассивном (ОШ 28,4) курении.

Наиболее актуальным фактором риска формирования болезни для детского населения считается пассивное курение. Табачный дым ухудшает мукоцилиарный клиренс, усиливая воспаление бронхиального дерева и обострение болезни, значительно снижает объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также приводит к повышению уровня общего иммуноглобулина Е в крови, высвобождению гистамина из тучных клеток и привлечению эозинофилов к легким. По данным W.J. Sheehan и W. Phitphakul (2015) [16], пассивное курение способно снижать чувствительность к ингаляционным кортикостероидам, что служит одним из механизмов формирования стероидрезистентности. Нами установлено, что курение одного родителя в семье увели-

чивает шанс развития тяжелой бронхиальной астмы в 3 раза ($\chi^2=7,684$; $p_{\chi^2}=0,005$), курение обоих родителей — в 3,9 раза ($\chi^2=6,56$; $p_{\chi^2}=0,01$).

По мнению Т.Р. Стройковой (2018) [17], один из доминирующих факторов риска тяжелого течения — женский пол. Информация, полученная в ходе исследования, подтверждает это. Женский фенотип увеличивает вероятность развития тяжелого течения болезни в 2 раза ($\chi^2=4,14$; $p_{\chi^2}=0,041$).

Кроме того, в уравнение включены возраст ребенка ($\chi^2=29,46$; $p_{\chi^2}<0,0001$), определяющий тяжесть течения бронхиальной астмы по мере взросления пациента; возраст дебюта заболевания, имеющий обратное значение стандартизованного коэффициента (для оценки ОШ произведен расчет обратного показателя — $1/0,578=1,73$), на 73% снижающий шанс формирования тяжелой бронхиальной астмы при увеличении возраста манифестации заболевания ($\chi^2=42,50$; $p_{\chi^2}<0,0001$).

Заключение

Таким образом, можно утверждать, что анамнестическими предикторами тяжелого течения бронхиальной астмы служит комбинация ряда показателей. Полученное уравнение можно использовать для прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы на основании доступного в практическом здравоохранении анализа комплекса анамнестических данных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patient. Diagnosis and Management. 2018; 36. <http://www.ginasthma.org>
2. Kamarudin A.N., Cox T., Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve in medical research: current methods and applications. BMC Med Res Methodol 2017; 17(1): 53–71. DOI: 10.1186/s12874-017-0332-6
3. Hoo Z.H., Candlish J., Teare D. What is an ROC curve? Emerg Med J 2017; 34(6): 357–359. DOI: 10.1136/emmermed-2017-206735
4. Rodríguez-Alvarez M.X., Meira-Machado L., Abu-Assi E., Raposeiras-Roubín S. Nonparametric estimation of time-dependent ROC curves conditional on a continuous covariate. Stat Med 2016; 35(7): 1090–1102. Doi: 10.1002/sim.6769
5. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа (5-е изд., перераб. и доп.). М.: Оригинал-макет, 2017; 160. [Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention. The national program (the fifth edition, revised and supplemented). Moscow: Original-maket, 2017; 160. (in Russ.)]
6. Akaike H. Model selection and Akaike's Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. Psychometrika 1987; 52(3): 345–370.
7. Pijnenburg M.W., Baraldi E., Brand P.L., Carlsen K.H., Eber E., Frischer T. et al. Monitoring asthma in children. Eur Respir J 2015; 45(4): 906–925. Doi: 10.1183/09031936.00088814
8. Черняк Б.А., Иванов А.Ф. Факторы риска обострений бронхиальной астмы. Астма и аллергия 2017; 4: 3–6. [Chernyak B.A., Ivanov A.F. Risk factors for exacerbations of bronchial asthma. Astma i allergiya 2017; 4: 3–6. (in Russ.)]
9. Ahmadizar F., Vijverberg S.J.H., Arets H.G.M., de Boer A., Turner S., Devereux G. et al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(5): 430–437. Doi: 10.1111/pai.12725
10. Осипова Г.Л. Бронхиальная астма и вирусная инфекция. Астма и аллергия 2014; 3: 3–7. [Osipova G.L. Bronchial asthma and viral infection. Astma i allergiya 2014; 3: 3–7. (in Russ.)]
11. Inoue Y., Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/ asthma in children. Front Microbiol 2013; 4: 391. Doi: 10.3389/fmicb.2013.00391
12. Busse W.W., Lemanske Jr.R.F., Gern J.E. Role of respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. Lancet 2010; 376: 826–834. Doi: 10.1016/s0140-6736(10)61380-3
13. Kling S., Donninger H., Milliams Z., Vermeulen J., Weinberg E., Latiff K. et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. Clin Exp Allergy 2005; 35(5): 672–678. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02244.x
14. Тихонова Р.З. Клинико-анамнестические особенности формирования бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Journal of Siberian Medical Sciences 2015; 2: 5–9. [Tikhonova R.Z. Clinical and anamnestic features of the formation of bronchial asthma and allergic rhinitis in children. Journal of Siberian Medical Sciences 2015; 2: 5–9. (in Russ.)]
15. Ильенкова Н.А., Степанова Л.В. Факторы риска развития тяжелых форм бронхиальной астмы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(1): 20–22. [Il'enkova N.A., Stepanova L.V. Risk factors for severe asthma in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 56(1): 20–22. (in Russ.)]

16. Sheehan W.J., Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15(5): 397–401. Doi: 10.1097/aci.0000000000000195
17. Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Мизерницкий Ю.Л., Селиверстова Е.Н. Тяжелая бронхиальная астма у детей.

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2018; 22(3): 302–307. [Strojko T.R., Bashkina O.A., Mizernickij Yu.L., Seliverstova E.N. Severe asthma in children. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* 2018; 22(3): 302–307. (in Russ.)]

Поступила: 25.09.19

Received on: 2019.09.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Состояние органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани

И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

The state of the digestive system in children with systemic connective tissue diseases

I.D. Chyzhevskaya, L.M. Belyaeva

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Цель исследования. Оценка распространенности патологии органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено клинико-инструментальное обследование 108 детей с системными заболеваниями соединительной ткани, госпитализированных в ревматологическое отделение 4-й городской детской клинической больницы г. Минска в период с 2008 по 2015 г. Среди обследованных 60 детей страдали ювенильным идиопатическим артритом (средний возраст 12,3 [9,4; 15,6] года), 23 — ювенильной склеродермией (средний возраст 11,8 [9,7; 14,9] года) и 25 — системной красной волчанкой (средний возраст 13,1 [12,2; 16,3] года). Все пациенты длительно получали иммуносупрессивную и противовоспалительную терапию.

Результаты. У 75,9% пациентов имелись гастроэнтерологические жалобы: абдоминальные боли, тошнота, изжога. Эндоскопические изменения пищевода, желудка и/или двенадцатиперстной кишки выявлены у 69,4% больных. По результатам морфологического исследования воспалительный процесс легкой степени диагностирован у 43,5% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, средней степени выраженности — у 29,6%, тяжелой степени — 3,7%. У 33 (55%) пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, у 11 (47,8%) с ювенильной склеродермией и у 12 (48%) с системной красной волчанкой обнаружено инфицирование слизистой оболочки *Helicobacter pylori*. Патологические изменения гепатобилиарной системы и поджелудочной железы диагностированы у 83,3% детей с системными заболеваниями соединительной ткани.

Заключение. Выявленные изменения указывают на вероятную связь патологии органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани и обосновывают гастроэнтерологическое обследование пациентов данной категории.

Ключевые слова: дети, системные заболевания соединительной ткани, ювенильный идиопатический артрит, ювенильная склеродермия, системная красная волчанка, органы пищеварения.

Для цитирования: Чижевская И.Д., Беляева Л.М. Состояние органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 65–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-65-70

Purpose. To study the prevalence of the digestive system pathology in children with systemic connective tissue diseases.

Characteristics of children and research methods. We carried out a clinical and instrumental examination of 108 children with systemic connective tissue diseases hospitalized in the rheumatology department of the 4th City Children's Clinical Hospital in Minsk from 2008 to 2015. 60 patients suffered from juvenile idiopathic arthritis (mean age 12.3 [9.4; 15.6] years), 23 children suffered from juvenile scleroderma (mean age 11.8 [9.7; 14.9] years) and 25 children suffered from systemic lupus erythematosus (mean age 13.1 [12.2; 16.3] years). All patients received long-term immunosuppressive and anti-inflammatory therapy.

Results. 75.9% patients had gastroenterological complaints, such as abdominal pains, nausea, heartburn. 69.4% of patients had endoscopic changes in the esophagus, stomach, and/or duodenum. According to the results of the morphological study, 43.5% of patients with systemic connective tissue diseases had mild inflammatory process, 29.6% of patients had average inflammatory process, and 3.7% of patients had severe inflammatory process. Among the children examined, 33 (55%) patients with juvenile idiopathic arthritis, 12 (48%) children with systemic lupus erythematosus and 11 (47.8%) patients with juvenile scleroderma were infected with *Helicobacter pylori*. Pathological changes of the hepatobiliary system and pancreas were diagnosed in 83.3% of children with systemic connective tissue diseases.

Conclusion. The revealed changes indicate a probable connection between the pathology of the digestive organs in children with systemic connective tissue diseases and substantiate the gastroenterological examination of this category of patients.

Key words: children, systemic connective tissue diseases, juvenile idiopathic arthritis, juvenile scleroderma, systemic lupus erythematosus, digestive organs.

For citation: Chyzhevskaya I.D., Belyaeva L.M. The state of the digestive system in children with systemic connective tissue diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 65–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-65-70

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Чижевская Ирина Дмитриевна — к.м.н., доц., зав. кафедрой педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования,

ORCID: 0000-0002-8565-3160

e-mail: chizhevskaja@mail.ru

Беляева Людмила Михайловна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Белорусской медицинской академии,

ORCID: 0000-0002-2557-0806

220118 Республика Беларусь, Минск, ул. Шишкина, д. 24

Системные заболевания соединительной ткани объединяют различные воспалительные и невоспалительные болезни суставов, околоуставных мягких тканей, мышц и костей, а также системное поражение соединительной ткани [1]. Основными представителями данной патологии в детском возрасте являются ювенильный идиопатический артрит, ювенильная склеродермия и системная красная волчанка. В клинической практике врач-специалист

сталкивается с проблемой не только своевременного назначения тщательно контролируемого лечения данных болезней, но и с коррекцией различной патологии, которая может развиваться одновременно с основным заболеванием или может быть следствием проводимой терапии. Нарушения в органах пищеварения нередко возникают у взрослых пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, причем развитие этих нарушений может быть следствием иммунного воспаления с распространенным поражением сосудов или результатом побочного действия противовоспалительной терапии, поскольку большинство лекарственных средств, используемых в ревматологической практике, могут отрицательно воздействовать на желудочно-кишечный тракт [2, 3].

Большинство лекарственных средств, используемых в ревматологии, в той или иной степени вызывают побочное действие на органы пищеварения. Самые частые побочные эффекты метотрексата — нарушения в органах пищеварения в виде болей в животе, тошноты, повышения активности печеночных трансаминаз, снижения уровня тромбоцитов и лейкоцитов. Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства оказывают ulcerогенное действие, а последние и гепатотоксическое [2–4]. До настоящего времени точно не установлено, чем именно вызвано развитие патологии желудочно-кишечного тракта у этих пациентов — приемом лекарственных средств, инфекцией *Helicobacter pylori* или самим заболеванием. У детей данный аспект мало изучен, что обосновывает актуальность проведения настоящего исследования.

Цель исследования: установить распространенность патологии органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 108 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, госпитализированных в ревматологическое отделение 4-й городской детской клинической больницы г. Минска в период с 2008 по 2015 г. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами Белорусской медицинской академии последипломного образования (протокол №7/1-3 от 27.03.2008) и 4-й городской детской клинической больницы г. Минска (протокол №4 от 10.04.2008). Среди обследованных 60 детей страдали ювенильным идиопатическим артритом (средний возраст 12,3 [9,4; 15,6] года), 23 — ювенильной склеродермией (средний возраст 11,8 [9,7; 14,9] года) и 25 — системной красной волчанкой (средний возраст 13,1 [12,2; 16,3] года); на момент включения в исследование продолжительность заболевания у детей составляла 2,3 [0,5; 4,5], 1,5 [0,9; 4,2] и 2,1 [1,4; 3,6] года соответственно. Отягощенная по ревматическим заболеваниям наследственность

отмечена у 14 (23,3%) детей с ювенильным идиопатическим артритом, у 3 (13,1%) — с ювенильной склеродермией и у 4 (16%) — с системной красной волчанкой; по гастроэнтерологической патологии — у 23 (38,3%), у 5 (12,5%) и у 5 (21,7%) детей; по болезням системы кровообращения — у 5 (8,3%), у 2 (8,7%) и у 3 (12%) соответственно; по ожирению — у 2 (1,4%) детей с ювенильным идиопатическим артритом и у 2 (8%) — с системной красной волчанкой.

Все пациенты длительно получали противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. В группе детей с ювенильным идиопатическим артритом в качестве базисной иммуносупрессивной терапии 56 (93,3%) пациентов получали метотрексат, 2 (3,3%) — циклофосфамид, 2 (3,3%) — сульфасалазин; с противовоспалительной целью глюкокортикоиды внутрь в средней дозе 0,5 [0,3; 0,6] мг/кг/сут получали 42 (70%) ребенка и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — все 60 детей. В группе детей с ювенильной склеродермией в качестве базисной иммуносупрессивной терапии 14 (60,8%) пациентов получали метотрексат, 2 (8,7%) — циклофосфамид и 8 (34,7%) — D-пеницилламин, глюкокортикоиды внутрь в средней дозе 0,2 [0,1; 0,5] мг/кг/сут получали 7 (30,4%) детей, НПВП 9 (39,1%). В группе системной красной волчанки все 25 детей получали системные глюкокортикоиды: в дебюте заболевания в виде пульс-терапии в средней дозе 12,5 [12,5; 15] мг/кг на 1 введение, затем внутрь в средней дозе 0,75 [0,6; 0,75] мг/кг/сут. В качестве иммуносупрессивной терапии 5 (20%) пациентам этой группы назначали циклофосфамид, 16 (64%) — азатиоприн и 9 (36%) плаквенил.

Диагностику ювенильного идиопатического артрита осуществляли в соответствии с классификационными критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций — International League of Associations for Rheumatology, далее ILAR (Durban, 1997; Эдмонтон, 2001) [5]. Диагностика ювенильной склеродермии была основана на классификации, разработанной рабочей группой по изучению ювенильного системного склероза и одобренной PRES, American College of Rheumatology (ACR) и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) [6]. Диагноз системной красной волчанки устанавливался на основании критериев ACR (1997) [7].

Всем пациентам проводили общеклинические исследования, включавшие ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимический анализ крови, копрологическое исследование. С целью изучения состояния слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта выполняли эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка и морфологическим анализом биопсийного материала. При эндоскопической оценке учитывали характер и распространенность поражения слизистой обо-

лочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также оценивали наличие моторных нарушений [8]. Выраженность и активность воспаления в слизистой оболочке желудка оценивали согласно критериям модифицированной Сиднейской системы [9, 10]. С целью выявления *H. pylori* применяли окраску по Романовскому–Гимзе.

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики с использованием программы Statsoft Statistica 8.0. Описание качественных признаков представлено в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) частот, количественных — в виде медианы (Me) и границ интерквартильного отрезка с применением 25-го и 75-го процентилей. В целях проверки гипотезы о различиях в независимых группах применяли методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест) для парного сравнения независимых групп по одному признаку и критерия Краскела–Уоллиса (H) для множественных сравнений. Оценку значимости различия частот наблюдений осуществляли на основе многопольных таблиц с расчетом дисперсии по критерию χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждение

При исследовании состояния органов пищеварения у ряда пациентов установлены жалобы на диспепсические проявления, боли в животе, расстройства стула. Абдоминальные боли у пациентов всех 3 клинических групп носили эпизодический характер, чаще возникали после приемов пищи. Одинаково часто дети жаловались на тошноту, изжогу и дисфункции кишечника. Как правило, увеличение выраженности симптомов патологии желудочно-кишечного тракта отмечалось в весенний и осенний периоды года (табл. 1).

По результатам проведенной всем пациентам эзофагогастродуоденоскопии эндоскопические изменения пищевода, желудка и/или двенадцатиперстной кишки были выявлены у 75 (69,4%) больных. Изолированное поражение желудка в виде очаговой или диффузной эритемы и отека слизистой оболочки желудка обнаружено у 17 (15,7%) детей; изолированного поражения пищевода не отмечено ни в одном

случае. Сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в виде гастродуоденита выявлено у 30 (27,7%) пациентов. Эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки диагностировано лишь в единичных случаях, а язвенное поражение не отмечено ни у одного пациента. Рефлюкс-эзофагит сочетался с гастродуоденитом у 19 (17,6%) детей, дуоденогастральный рефлюкс наблюдался у 9 (8,3%).

Эндоскопические изменения пищевода, желудка и/или двенадцатиперстной кишки (табл. 2) были выявлены у 40 (66,7%) пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, у 16 (69,5%) — с ювенильной склеродермией и у 19 (76%) — с системной красной волчанкой. Наиболее часто отмечалось сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в виде гастродуоденита — у 15 (25%), 7 (30,4%) и 8 (32%) детей с нозологическими формами системного заболевания соединительной ткани соответственно. Сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки выявлено у 12 (20%), у 5 (21,7%) и у 6 (24%) детей соответственно; изолированное поражение желудка в виде очаговой или диффузной эритемы и отека слизистой оболочки желудка — у 10 (16,7%), у 3 (13,1%) и у 4 (16%) детей соответственно; эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки — у 4 (6,7%), у 2 (8,7%) и у 2 (8%) детей соответственно. Моторные нарушения в виде недостаточности кардии и/или дуоденогастрального рефлюкса выявлены у 15 (25%) детей с ювенильным идиопатическим артритом, у 8 (34,7%) — с ювенильной склеродермией и у 5 (20%) — с системной красной волчанкой.

Эндоскопический и морфологический диагнозы у обследованных пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ювенильной склеродермией и системной красной волчанкой совпали в 48 (80%), 19 (82,6%) и 21 (84%) случаев соответственно. В отсутствие макроскопических изменений у 9 (15%), 2 (8,7%) и 3 (12%) детей с системными заболеваниями соединительной ткани соответственно морфологически был установлен диагноз хронического гастрита. Это свидетельствует о том, что поражение желудочно-кишечного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани встречается чаще, чем

Таблица 1. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта у детей с системными заболеваниями соединительной ткани

Table 1. The prevalence of symptoms of lesions of the gastrointestinal tract in children with systemic connective tissue diseases

Симптом	Дети с ЮИА, <i>n</i> =60	Дети с ЮС, <i>n</i> =23	Дети с СКВ, <i>n</i> =25
Тошнота	19 (31,7%)	7 (30,4%)	9 (36%)
Изжога	17 (28,3%)	5 (21,7%)	5 (20%)
Боль в животе	46 (76,7%)	17 (73,9%)	19 (76%)
Дисфункции кишечника	18 (30%)	6 (26,1%)	7 (28%)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ЮС — ювенильная склеродермия; СКВ — системная красная волчанка.

диагностируется. Эндоскопический диагноз не был подтвержден гистологически у 3 (5%), 2 (8,7%) и 1 (4%) ребенка соответственно, что указывает на субъективность визуальной оценки изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и определяет необходимость морфологической верификации диагноза.

Гистологическая картина биоптатов пораженных участков слизистой оболочки желудка характеризовалась нарушением поверхностного микрорельефа слизистой оболочки и полиморфноядерной инфильтрацией базальной пластинки слизистой оболочки с большей или меньшей примесью нейтрофилов, свидетельствующей об активности хронического гастрита, а также мононуклеарной, преимущественно лимфоцитарной, инфильтрацией, служащей индикатором выраженности хронического воспалительного процесса. У одной пациентки были выявлены признаки кишечной метаплазии в желудке и у одной – атрофический процесс в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

По результатам морфологического исследования слизистой оболочки желудка признаки активности I степени отмечены у 32 (53,3%) детей с ювенильным идиопатическим артритом, у 11 (47,8%) – с ювенильной склеродермией и у 13 (52%) – с системной красной волчанкой; признаки активности II степени – у 11 (18,3%), 4 (17,4%) и 7 (28%) детей соответственно. У 3 (5%) пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, у 1 (4,3%) – с ювенильной склеродермией и у 1 (4%) – с системной красной

волчанкой наблюдались признаки неактивного воспалительного процесса. Ни у одного пациента не отмечена III степень активности воспалительного процесса. При анализе показателей активности воспалительного процесса статистически значимых различий между группами не получено ($p>0,05$). В целом по данным морфологического исследования воспалительный процесс легкой степени выраженности был выявлен у 43,5% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, средней степени выраженности – у 25% пациентов, а тяжелая степень выраженности встречалась в 3,7% случаях.

У 33 (55%) детей с ювенильным идиопатическим артритом, у 11 (47,8%) – с ювенильной склеродермией и у 12 (48%) с системной красной волчанкой обнаружено инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori* (табл. 3). Выраженность и активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у обследованных детей коррелировала со степенью контаминации *H. pylori* ($r_s=0,674$; $p=0,0021$ для активности и $r_s=0,754$; $p=0,0009$ для выраженности).

Таким образом, при эндоскопическом исследовании у детей с системными заболеваниями соединительной ткани были выявлены идентичные изменения: латентно текущий хронический воспалительный процесс в органах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, нарушение моторики и тонуса сфинктеров этих органов. Морфологические данные биоптатов слизистой оболочки желудка обнаружили сходство, при этом особенностей эндо-

Таблица 2. Структура патологии верхних отделов пищеварительного тракта у обследованных пациентов по данным эзофагогастродуоденоскопии

Table 2. The structure of the pathology of the upper digestive tract in the examined patients according to endoscopy data

Патология	Дети с ЮИА, n=60	Дети с ЮС, n=23	Дети с СКВ, n=25
Эзофагит с гастродуоденитом	12 (20%)	5 (21,7%)	6 (24%)
Гастродуоденит	15 (25%)	7 (30,4%)	8 (32%)
Гастрит	10 (16,7%)	3 (13,1%)	4 (16%)
Дуоденит	3 (5%)	1 (4,3%)	1 (4%)
Эрозии	4 (6,7%)	2 (8,7%)	2 (8%)
Недостаточность кардии	11 (18,3%)	5 (21,7%)	3 (12%)
Дуоденогастральный рефлюкс	4 (6,7%)	3 (13,1%)	2 (8%)

Примечание. ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ЮС – ювенильная склеродермия; СКВ – системная красная волчанка.

Таблица 3. Частота и степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* у обследованных детей

Table 3. The frequency and degree of contamination of the gastric mucosa of *H. pylori* in the examined children

Обсемененность/Степень	Дети с ЮИА, n=60	Дети с ЮС, n=23	Дети с СКВ, n=25
Слабая (+)	9 (15%)	2 (8,7%)	3 (12%)
Умеренная (++)	11 (18,3%)	4 (17,4%)	4 (16%)
Выраженная (++++)	13 (21,7%)	5 (21,7%)	5 (20%)
Не выявлено (–)	27 (45%)	12 (52,2%)	13 (52%)

Примечание. ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ЮС – ювенильная склеродермия; СКВ – системная красная волчанка

скопической и морфологической картины у обследованных больных по сравнению с изменениями, характерными для гастродуоденита и/или эзофагита у детей без системных заболеваний соединительной ткани, не выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 90 (83,3%) пациентов были обнаружены патологические изменения различного характера (табл. 4). Изменения в гепатобилиарной системе и поджелудочной железе у 55 (91,7%) детей с ювенильным идиопатическим артритом, у 14 (60,8%) — с ювенильной склеродермией и у 21 (84%) с системной красной волчанкой. У 15 (25%), 6 (26,1%) и 6 (24%) детей по группам соответственно выявлена дискинезия желчного пузыря; у 19 (31,7%), 7 (30,4%) и 9 (36%) детей в паренхиме печени обнаружены диффузные изменения в виде усиления сосудистого рисунка и повышенной эхогенности. Уплотнение стенок сосудов печени отмечено у 1 ребенка с ювенильным идиопатическим артритом и у 2 детей, страдающих ювенильной склеродермией; увеличение размеров печени — у 22 (36,7%) больных ювенильным идиопатическим артритом, у 4 (17,4%) — с ювенильной склеродермией и у 11 (44%) — с системной красной волчанкой.

В целях оценки нарушений функции печени у всех пациентов проведено исследование ряда показателей: концентрации в сыворотке крови общего билирубина, общего белка, тимоловой пробы, определение активности ряда ферментов. Лабораторные показатели у всех пациентов были в пределах референсных значений.

Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования выявлены у 18 (30%) больных ювенильным идиопатическим артритом, у 3 (13,1%) — с ювенильной склеродермией и у 8 (32%) — с системной красной волчанкой. При этом клинические признаки возможного поражения поджелудочной

железы не отмечены ни у одного из обследованных пациентов, а средние уровни амилазы в сыворотке крови составили по группам $19,17 \pm 1,06$, $18,24 \pm 1,15$ и $18,93 \pm 1,16$ г/ч соответственно, что не отличалось от показателей в контрольной группе.

Анатомо-физиологические особенности нейрогуморальной регуляции функции гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и желудка способствуют сочетанному их поражению. Сочетанная патология поджелудочной железы и гепатобилиарной системы отмечена у 66,7% детей с ювенильным идиопатическим артритом, у 47,8% — с ювенильной склеродермией и у 52% — с системной красной волчанкой (статистически значимых различий между показателями в группах не получено; $p > 0,05$). При корреляционном анализе не установлено зависимости между частотой поражения поджелудочной железы и частотой дисбактериоза кишечника у обследованных пациентов ($r_s = 0,179$; $p = 0,172$).

Заключение

Таким образом, в результате исследования функционального состояния пищеварительного тракта у детей с системными заболеваниями соединительной ткани выявлен ряд характерных особенностей. Установлено, что для 76,8% детей с системными заболеваниями соединительной ткани характерна патология различных органов верхнего этажа желудочно-кишечного тракта с преобладанием комбинированных поражений слизистой оболочки отделов пищеварительного тракта в виде гастродуоденита или эзофагита с гастродуоденитом. Воспаление слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта при этом имеет легкую степень выраженности и низкую степень активности процесса.

У 48,1% детей с системными заболеваниями соединительной ткани гастрит не был ассоциирован с *H. pylori*, что свидетельствует о возможной связи воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка

Таблица 4. Структура патологических изменений гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у обследованных детей
Table 4. Structure of pathological changes of the hepatobiliary system and pancreas in the examined children

Патологические изменения	Дети с ЮИА, n=60	Дети с ЮС, n=23	Дети с СКВ, n=25	p
Дискинезия желчного пузыря	15 (25%)	6 (26,1%)	6 (24%)	0,807
Изменения в паренхиме поджелудочной железы	18 (30%)	3 (13,1%)	8 (32%)	0,145
Диффузные изменения в паренхиме печени	19 (31,7%)	7 (30,4%)	9 (36%)	0,887
Гепатомегалия	22 (36,7%)	4 (17,4%)	11 (44%)	0,123
Спленомегалия	20 (33,3%)	2 (8,7%)	4 (16%)	0,145
Сочетанные изменения поджелудочной железы и гепатобилиарной системы	40 (66,7%)	11 (47,8%)	13 (52%)	0,254
Всего с патологией	55 (91,7%)	14 (60,8%)	21 (84%)	0,327

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ЮС — ювенильная склеродермия; СКВ — системная красная волчанка.

с основным заболеванием и проводимой терапией. Гистоморфологические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка не выявили качественных различий при ювенильном идиопатическом артрите, ювенильной склеродермии и системной красной волчанке, что подтверждает их патогенети-

ческую общность. Полученные данные обосновывают гастроэнтерологическое обследование и необходимость целенаправленного наблюдения за состоянием органов пищеварения у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская кардиология и ревматология. Практическое руководство. Под ред. Л.М. Беляевой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 584. [Pediatric Cardiology and Rheumatology. Practical guide. L.M. Belyaeva (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 584. (in Russ.)]
2. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011; 720. [Pediatric Rheumatology Guide. N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina (eds). Moscow: GOETAR-Media, 2011; 720. (in Russ.)]
3. Clements P.J. Assessment of gastrointestinal involvement. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(3): 15–18.
4. Ntoumazios S.K. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. Semin Arthritis Rheum 2006; 36(3): 173–181.
5. Petty R.E. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31(2): 390–392.
6. Zulian F., Martini G. Childhood systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2007; 19(6): 592–597.
7. Yu C., Gershwin M.E., Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. J Autoimmun 2014; 48(49): 10–13. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.004
8. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверьянова Ю.В., Алхасов А.Б., Ашманов К.Ю. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Москва, 2017; 535. [Bel'mer S.V., Razumovskij A.Yu., Havkin A.I., Aver'janova Yu.V., Alhasov A.B., Ashmanov K.Yu. et al. Diseases of the stomach and duodenum. Moscow, 2017; 535. (in Russ.)]
9. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. Архив патологии 2009; 71(4): 11–17. [Aruin L.I., Kononov A.V., Mozgovoj S.I. International classification of chronic gastritis: what to take and what is in doubt. Arhiv patologii 2009; 71(4): 11–17. (in Russ.)]
10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20(10): 1161–1181.

Поступила: 13.05.19

Received on: 2019.05.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани

Э.А. Юрьева¹, В.В. Длин¹, Е.С. Воздвиженская¹, В.С. Сухоруков², А.Н. Семьякина¹,
М.Н. Харабадзе¹

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 неврологии», Москва, Россия

Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia

E.A. Yurieva¹, V.V. Dlin¹, E.S. Vozdvizhenskaya¹, V.S. Sukhorukov², A.N. Semyachkina¹,
M.N. Kharabadze¹

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

²Research Centre of Neurology, Moscow, Russia

Нефропатия — нередкая ассоциированная патология при наследственной дисплазии соединительной ткани.

Цель исследования. Определение клинико-лабораторных признаков наличия почечной патологии в условиях сохраняющегося гипоксического синдрома и анатомических аномалий органов мочевой системы при наследственных синдромах дисплазии соединительной ткани у детей.

Характеристика детей и методы исследования. При обследовании 36 детей с синдромом Элерса—Данло и 10 детей с синдромом Марфана определяли признаки обменных нарушений в крови и моче.

Результаты. У всех детей выявлены те или иные аномалии органов мочевой системы. Кроме того, у детей с синдромом Элерса—Данло отмечено нарастание отдельных признаков дисметаболической нефропатии с возрастом: повышенное содержание паратгормона в крови, инактивацию и выведение которого в норме обеспечивают почки. Характерными признаками дисметаболической нефропатии оказались гипермикротеинурия с высоким содержанием микроэлементов в белках, увеличенное выделение средних молекул, гидроперекисей липидов, гликозаминогликанов, снижение показателей антиоксидантной защиты и ингибиторов кристаллообразования.

Заключение. У детей с наследственными синдромами дисплазии соединительной ткани имеется риск развития нефропатии с признаками, характерными для дисметаболической нефропатии, что обуславливает необходимость динамического наблюдения нефролога.

Ключевые слова: дети, наследственная дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса—Данло, синдром Марфана, обменная нефропатия.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 71–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–71–76

Nephropathy is a common associated pathology with hereditary connective tissue dysplasia

Purpose. To determine clinical and laboratory signs of renal pathology in the conditions of persisting hypoxic syndrome and anatomic abnormalities of the urinary system with hereditary connective tissue dysplasia syndromes in children

Characteristics of children and research methods. We examined 36 children with Ehlers—Danlos syndrome and 10 children with Marfan syndrome to reveal signs of metabolic disorders in the blood and urine.

Results. All children revealed abnormalities of the urinary system. In addition, children with Ehlers—Danlos syndrome demonstrated an increase in certain signs of dysmetabolic nephropathy when growing older: an increased content of parathyroid hormone in the blood, which inactivation and elimination is normally provided by the kidneys. Hypermicroproteinuria with a high content of microelements in proteins, increased excretion of medium molecules, lipid hydroperoxides, glycosaminoglycans, a decrease in antioxidant defense and crystal formation inhibitors are the characteristic signs of dysmetabolic nephropathy.

Conclusion. Children with hereditary connective tissue dysplasia syndromes have a risk of developing nephropathy with signs characteristic of dysmetabolic nephropathy, requiring dynamic monitoring by a nephrologist.

Key words: children, hereditary connective tissue dysplasia, Ehlers—Danlo syndrome, Marfan syndrome, metabolic nephropathy.

For citation: Yurieva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Sukhorukov V.S., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N. Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(1): 71–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–71–76

Дисметаболические нефропатии изучаются со второй половины прошлого века, когда было обращено внимание на латентно протекающие, медленно прогрессирующие болезни почек, нередко осложняющиеся развитием интерстициального нефрита, кальциноза почек, мочекаменной болезни. Характерная особенность обменной нефропатии

заключается в асептическом поражении органа, главным образом, в области канальцев почек, интерстициальной ткани, а также в наличии хронического воздействия на почечную ткань экскретируемых продуктов обмена веществ, нарушенного в результате воздействия экзогенных (эконефропатии) и/или эндогенных факторов. Мочевой синдром в обоих

случаях отличается стойкой, медленно прогрессирующей селективной микропротеинурией еще в «доманифестный» период, а также транзиторной гематурией негломерулярного типа. Кроме того, в «манифестный» период выявляются более или менее выраженные признаки вторичной тубулопатии: никтурия, изостенурия, кальциурия, уратурия, глюкозурия, аминокислотурия, разнообразная кристаллурия, появление в моче значительных количеств продуктов перекисных процессов, снижение антиоксидантной активности мочи, ферментурия (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, фосфолипазы А и С), повышение уровня фибриногена, гликозаминогликанов в моче.

Причинами дисфункции почек и осложнений служат, в частности, дефекты межклеточного вещества соединительной ткани (коллагена, фибриллина), обуславливающие повышенную ранимость сосудов. Нефропатия при наследственной дисплазии соединительной ткани, наряду с такими осложнениями, как сердечно-сосудистая патология, дисфункция билиарного тракта, остеопороз, нарушения зрения и стоматологического статуса, вносит свой отрицательный вклад в состояние здоровья, прогноз и качество жизни пациента [1–4].

Цель исследования: определить факторы риска развития нефропатии у детей с наследственными формами дисплазии соединительной ткани и обосновать необходимость применения средств, предупреждающих ее прогрессирование.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением в стационаре находились 36 детей с синдромом Элерса–Данло и 10 – с синдромом Марфана. У детей были установлены основные клинические признаки дисфункции соединительной ткани: мышечная гипотония, миопатический синдром, быстрая утомляемость, низкая толерантность к физическим нагрузкам.

Как правило, выявлялось поражение сердечно-сосудистой системы: аневризма аорты, пролапс митрального клапана, дилатационная кардиомиопатия, нарушение проводящей системы сердца. У всех детей отмечались аномалии скелета и гиперподвижность суставов, нарушение зрения, множественный кариес, нередко наблюдалась склонность к кровотечениям, гиперрастяжимость кожи. Исследование биохимических показателей крови и мочи, паратгормона, иммуноглобулинов выполняли с помощью стандартных наборов и биохимических анализаторов (KONELAB). Кроме того, в крови и слюне определяли содержание лактата (пирувата), аденозинтрифосфата, продуктов перекисного окисления липидов. Исследовали суточную экскрецию с мочой микропротеинов, уровня средних молекул, антиоксидантной защиты [4], продуктов перекисного окисления липидов, гидроперекисей, гликозаминогликанов, проверялась антикристаллообразующая способность мочи к кальцию и фосфатам. Результаты подвергались статистической обработке с помощью расчета средних показателей и непараметрических парных корреляций.

Результаты и обсуждение

Больные с синдромом Элерса–Данло были разделены на 2 группы в соответствии с двумя показателями, имеющими отношение к характеристике функций почек: содержание паратгормона в крови и суточной экскреции микропротеинов с мочой. Больные с повышением этих показателей ($n=20$) составили 2-ю группу, в которой оказались все дети старшего возраста (9–17 лет). В 1-ю группу вошли дети ($n=16$) с нормальным содержанием протеинов в моче и нормальным уровнем паратгормона в крови. Возраст детей 1-й группы – 4–8 лет. Кроме того, для сравнения представлена 3-я группа больных с другой формой наследственной дисплазии соединительной ткани – синдромом Марфана ($n=10$) в возрасте 5–16 лет. Полученные данные представлены в таблице.

У 32 из 36 пациентов с синдромом Элерса–Данло отмечались аномалии почек: повышенная подвижность (у 23), удвоение чашечно-лоханочной системы (у 9). У одной девочки 12 лет выявлены диффузное изменение паренхимы почек, гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Среди детей с синдромом Марфана у 4 была повышена подвижность почек, у 3 выявлен кальциноз ткани: почек (у 2) или яичек (у 1).

В большинстве случаев у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани не отмечено изменений в результатах пробы Зимницкого: нет снижения относительной плотности мочи, не было полиурии, однако преобладание ночного диуреза наблюдалось у 30% детей с синдромом Элерса–Данло старшей (2-й) группы. В осадке мочи практически не выявлялись кристаллы (даже при повышенной экскреции

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., и.о. дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Воздвиженская Екатерина Сергеевна – к.б.н., биолог лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

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

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

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
ORCID: 0000-0002-0552-6939

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

фосфатов или оксалатов) и клетки крови (эритроциты, лейкоциты). В то же время в моче у пациентов 2-й и 3-й групп постоянно определялись повышенное количество микропротеинов (тубулярных белков 50–70%, альбуминов 30–50%) и средних молекул – продуктов распада белков (500–2000 Да), а также признаки повышения активности окислительных процессов: увеличенная экскреция гидроперекисей водорода, гидроперекисей липидов, снижение антикристаллообразующей способности мочи к фосфатам и кальцию, снижение антиокислительной защиты мочи, повышение экскреции оксалатов.

Бактериурия ни в одном случае не выявлялась. У детей 1-й и 2-й групп отмечались транзиторная никтурия и значительное количество слизи в осадке мочи, свидетельствующее о нестабильности гликокаликса клеток эпителия канальцев почек. Это в сочетании с повышением экскреции гидроперекисей липидов указывало на нестабильность липидного компонента цитомембран (мембранодеструктивный процесс), главным образом в результате постгипоксического усиления процессов перекисного окисления [3]. Одним из показателей гипоксического синдрома у детей 2-й группы было значительное увеличение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина. Это, по мнению ряда авторов, является реак-

цией организма на нарушение кислородного статуса с повышением сродства гемоглобина к кислороду и снижением отдачи его в тканях (порочный круг) в обмен на CO_2 [5, 6]. Такое нарушение функции гемоглобина с изменением структуры гема обуславливает нарушение окислительно-восстановительной функции митохондрий, снижение толерантности к физическим нагрузкам и других энергозависимых функций в клетках, тканях и органах, в частности в канальцевых транспортных системах почек [7].

У всех детей 2-й группы умеренное повышение в крови паратиреоидного гормона сочеталось с рентгенологическими признаками остеопороза разной степени. Почечная ткань служит мишенью для этого гормона, который участвует в регуляции процессов реабсорбции и секреции фосфатов и кальция в канальцах. Кроме того, в почках в норме происходит (энергозависимая) инактивация и экскреция инактивированных продуктов метаболизма паратгормона [8, 9, 10]. Нарушение этих процессов при расстройстве функции почек способствует обратному поступлению в кровь [9] и продлению циркуляции паратгормона в крови, что обуславливает резорбтивное действие на кости (остеопороз), зубы и поддержание повышенного уровня перекисных процессов за счет специфической активации ксантиноксидазы – одного из триг-

Таблица. Лабораторные показатели крови и мочи у детей с дисплазией соединительной ткани ($M \pm m$)

Table. Laboratory indicators of blood and urine in children with connective tissue dysplasia ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Синдром Элерса–Данло		Синдром Марфана, 3-я группа n=10
		1-я группа n=16	2-я группа n=20	
Возраст, годы		6,1±0,8	12,3±2*	8,8±1,2**
В крови				
лактат, ммоль/л	0,7–1,5	1,64±0,45	1,8±0,5	1,94±0,4
мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	4,4±0,9	5,0±1,2	4,0±0,23
креатинин, мкмоль/л	35–100	58,8±10	65,4±1,6	55,3±3,9
паратгормон, пг/л	16–62	50,7±5	77,16±10*,**	54±16
IgE, МЕ/л	0–62	194,6±11**	190±44**	322±45*,**
В моче				
риск кристаллообразования, усл. ед.	0–0,5	2,33±0,4**	2,3±0,1**	2,4±0,7**
Средние молекулы, усл. ед/креатинин	0,064–0,13	0,32±0,05**	0,37±0,03**	0,2±0,02**
Фосфаты, ммоль/мкмоль креатинина	2–5	2,3±0,2	4,2±0,3	2,3±0,3
Кальций, ммоль/мкмоль креатинина	0,25–0,33	0,3±0,04	0,34±0,03	0,23±0,05
АОА мочи, %	Более 50	46±7**	42,7±4**	42±3**
Оксалаты, мкмоль/мкмоль креатинина	16–22	21±2,4	30±2,2*,**	25±3,1
Ураты, ммоль/ мкмоль креатинина	0,1–1,0	0,26±0,06	0,37±0,03	0,31±0,03
Креатинин, мкмоль/сут	3–14	6,1±0,5	6,7±0,4	5,5±0,5
Белки мочи, мг/мкмоль креатинина	4–15	16±1,1	33±2,9*,**	31±3,5*,**

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с 1-й группой; ** – по сравнению с нормой. АОА – антиокислительная активность. Пациенты с синдромом Марфана представлены для сравнения обменных нарушений с синдромом Элерса–Данло (без разделения по возрастам, от 3 до 17 лет).

герных ферментов перекисного окисления липидов. Сохранение повышенного уровня паратгормона в крови у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани сочеталось с хроническим, в ряде случаев прогрессирующим кариесом зубов. Он поддерживался постоянно повышенным уровнем лактата в слюне, обуславливающим кислую реакцию и не только риск развития кариеса, но и хроническое воспаление пародонта у обследованных детей [11, 12].

Свидетельством нарушения обменных процессов у наблюдаемых детей оказался повышение экскреции с мочой средних молекул, а также продуктов перекисных процессов, повышенной деструкции липидных, углеводных, белковых молекул, в том числе биологически активных пептидов, липидных медиаторов воспаления, образующихся в организме при окислительном стрессе и не обезвреженных в печени или не элиминированных почками. У обследованных детей наблюдалось характерное для синдрома эндогенной интоксикации накопление в организме средних молекул (в 2–3 раза по сравнению с нормой) и микропротеинов, количество которых в моче значительно повышалось (до 120–499 мг/сут при физиологическом уровне 25–90 мг/сут). Эндогенная интоксикация и гипоксический синдром у 15 из 36 детей с синдромом Элерса–Данло (независимо от возраста) сочетались с «плоской» сахарной кривой и низким содержанием лактата в динамике глюкозотолерантного теста. Такое явление может быть следствием альтернативного неферментативного пути метаболизма глюкозы при окислительном стрессе со спонтанным гидролизом фосфатной группы и образованием значительного количества высоко активного окислителя белков — карбонильного соединения метилглиоксала ($\text{CH}_3\text{C(=O)CHO}$). Этот тип гликолиза сочетается с повышенным гликированием белков (присоединение глюкозы, например, к гемоглобину) [7].

У обследованных детей была обнаружена скрытая недостаточность ингибиторов кристаллообразования в моче и/или накопление промоторов кристаллизации солей кальция и фосфатов: несмотря на отсутствие кристаллов в мочевом осадке, при добавлении реактивов для выявления риска образования кристаллов кальция или фосфатов появлялась выраженная положительная реакция (см. таблицу) [13–15]. Основными ингибиторами образования кристаллов кальция и фосфатов служат продукты биоэнергетического обмена, среди которых определяющими являются неорганические пирофосфаты — дериваты метаболизма АТФ, АДФ [16, 17], а к числу промоторов (усилителей) кристаллизации относятся, в частности, продукты распада компонентов соединительной ткани — гликозаминогликаны, свободный и пептидосвязанный оксипролин и др. [8, 13, 18]. Таким образом, подтверждаются не только повышенный риск кристаллообразования и кальци-

фикации, но и снижение процессов биоэнергетики, в частности в почечной ткани.

К числу промоторов кристаллообразования в моче относятся также так называемые средние молекулы, продукты распада белковых молекул, маркеры эндогенной интоксикации организма [14, 15]. Одна из наиболее характерных причин эндогенной интоксикации — окислительный стресс с нарушением структуры белков и клеточных мембранных фосфолипидов с образованием активных липидных медиаторов воспаления и выделением с мочой гидроперекисей липидов, перекиси водорода, снижением антиоксидантной защиты мочи, появлением в моче острофазного белка фибриногена. Именно действие эндогенных токсикантов создает риск конформационной перестройки белковых молекул, изменения их антигенных свойств с угрозой аутоиммунного воспаления.

Характерной чертой нарастающей с возрастом микропротеинурии у обследованных детей было повышенное содержание микроэлементов на 1 мг белка по сравнению с таковым у здоровых детей: Fe — 0,3 и 0,56 мкг/мг белка для синдромов Марфана и Элерса–Данло, при 0,068 мкг/мг белка в норме; Zn — 0,3 и 1,0 мкг/мг белка для указанных синдромов, при 0,065 мкг/мг белка в норме [19, 20]. Ранее было установлено в эксперименте *in vitro* и подтверждено на большом клиническом материале, что под действием экзо- и эндогенных токсикантов (большие количества мочевины, активные формы кислорода, лекарственные препараты, радиация) различные белки приобретают способность захватывать и прочно удерживать микроэлементы за счет высокой константы устойчивости образованных комплексов (железо, цинк, тяжелые металлы). Это объясняется появлением в белках дополнительных, связывающих металлы локусов в результате изменения токсинами конформации молекул, которую закрепляют микроэлементы (стягивают «расплавленную белковую глобулу») [6, 7, 19]. Модифицированные микроэлементами молекулы белков не изменяются в объеме и приобретают заряд, что увеличивает возможность их элиминации с мочой как чужеродных (антигенных) структур, не узнаваемых транспортными канальцевыми реабсорбционными системами и создающих риск развития асептического воспаления в почках [20–22]. Различные модификации белковых молекул с нарушением их структуры и функции при стрессах описаны в многочисленных публикациях. Все факторы риска модификации белков в определенной степени взаимосвязаны и описаны как «окислительный» (активные формы кислорода), «нитрозативный» (оксиды, пероксиды азота), «карбонильный» (метилглиоксаль), «гликозативный» (гликирование моносахарами) стрессы, наконец, «микроэлементный» стресс. Эти стрессы можно отнести к «молекулярным», в отличие от психоэмоционального, физического, теплового, боле-

вого и других видов стресса, оцениваемых на уровне целого организма [6, 7, 19, 23, 24].

При использовании статистических методов обработки полученных данных было показано, что у детей 2-й группы с синдромом Элерса–Данло выявлены сильные корреляции между рядом показателей нарушенного кислородного статуса и эндогенной интоксикации. Повышение содержания паратгормона в крови коррелировало с высоким уровнем белков и уратов в моче — 0,58 и 0,54 (0,5 и 0,6 при синдроме Марфана). Содержание лактата в крови положительно коррелировало с pCO_2 , концентрацией фосфора, кальция, оксалатов, средних молекул, белков и риском кристаллообразования мочи (от 0,5 до 0,72) и отрицательно — с показателем антиоксидантной защиты мочи (–0,4). В то же время значимых корреляций между перечисленными показателями в 1-й группе детей с синдромом Элерса–Данло не отмечено.

Наличие аномалий органов мочевой системы и признаков нарушения обменных процессов (учащение никтурии, выраженная оксалурия, микропротеинурия, повышение активности процессов пероксидации, эндогенной интоксикации), более выраженных у детей старшей группы с синдромом Элерса–Данло, по нашему мнению, можно отнести к реализованному риску развития дисметаболической нефро-

патии, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения у нефролога. В качестве защиты от «микроэлементного стресса», по нашим данным, могут быть использованы бисфосфонаты [17, 21].

Заключение

У детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани отмечается постоянная, прогрессирующая с возрастом повышенная экскреция низкомолекулярных белков с высоким содержанием микроэлементов, что характерно для хронической эндогенной интоксикации и создает повышенный риск развития дисметаболической нефропатии. Эндогенная интоксикация у этих детей обусловлена хроническим гипоксическим синдромом и окислительным стрессом с накоплением экскретируемых с мочой перекисных продуктов и снижением антиоксидантной защиты мочи. Дисфункция соединительной ткани и окислительный стресс сочетаются с повышением уровня паратгормона в крови и остеопорозом, что может быть следствием снижения инактивации и выведения паратгормона почками. Высокий риск развития дисметаболической нефропатии у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани обусловлен не только нарушением обменных процессов, но и различными аномалиями органов мочевой системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 696. [Pediatric Nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 696. (in Russ.)]
2. Османов И.М. Мочекаменная болезнь. В кн.: Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 439–456. [Osmanov I.M. Urolithiasis. In: Pediatric Nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 439–456. (in Russ.)]
3. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М., Юрьева Э.А., Морозов С.Л. Дисметаболические нефропатии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57(5): 36–44. [Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M., Yuryeva E.A., Morozov S.L. Dysmetabolic nephropathy in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(5): 36–44. (in Russ.)]
4. Инфекции мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова. М.: Оверлей, 2017; 422. [Infections of the urinary system in children. V.V. Dlin, I.M. Osmanov (eds). Moscow: Overlay, 2017; 422. (in Russ.)]
5. Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. М.: Медицина 2008; 3: 25–30. [Bizenkova M.N. General patterns of metabolic disorders during hypoxia of various origins and pathogenetic rationale for the principles of their medical correction. Moscow: Meditsina 2008; 3: 25–30. (in Russ.)]
6. Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топтунов А.Ф. Карбоксильный стресс: от бактерий до человека. Петрозаводск: ИП Марков Н.А., 2018; 255. [Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Toptunov A.F. Carboxyl stress: from bacteria to humans. Petrozavodsk: IP Markov N.A., 2018; 255. (in Russ.)]
7. Shumaev K.B., Kosmachevskaya O.V., Timoshin A.A., Vanin A.F., Toptunov A.F. Dinitrosyl Iron complexes bound with hemoglobin as markers of oxidative stress. Methods in Enzymology 2008; 436: 445–461. DOI: 10.1016/S0076-6879(08)36025-X
8. Silver J., Kilav R., Naveh-Mang T. Mechanism of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol 2002; 283: 367–376.
9. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D. Нефрология и диализ 2014; 6(2): 116–129. [Volgina G.V. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Treatment with active metabolites of vitamin D. Nefrologiya i dializ (Nephrology and dialysis) 2014; 6(2): 116–129. (in Russ.)]
10. Fine L.G., Norman J.T. Chronic Hypoxia as mechanism of progresses chronic kidney disease from hypothesis to novel therapeutics. Kidney Int 2008; 74: 867–872. DOI: 10.1038/ki.2008.350
11. Леонтьев В.К., Яцкевич Е.Е. Гипоксический синдром в полости рта и его влияние на основные стоматологические заболевания у детей с кислородной недостаточностью. Институт стоматологии 2007; 4: 96–99. [Leontiev V.K., Yatskevich E.E. Hypoxic syndrome in the oral cavity and its effect on the main dental diseases in children with oxygen deficiency. Institut stomatologii 2007; 4: 96–99. (in Russ.)]
12. Яцкевич Е.Е., Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Омарова З.М. Клинические проявления поражения твердых тканей временных и постоянных зубов у детей с вро-

- жденными и наследственными болезнями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(6): 42–45. [Yatskevich E.E., Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Omarova Z.M. Clinical manifestations of the lesion of hard tissues of temporary and permanent teeth in children with congenital and hereditary diseases. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(6): 42–45. (in Russ.)]
13. Yurieva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Novikova A.N., Vozdvizhenskaya E.S., Morozov S.L. Pathogenetic Aspects of Urolithiasis Disease. Oxidative Stress. J Pharm Biomed Sci 2018; 08(10): 146–155. Doi: 10.20936/jpbms/08/10/01
 14. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Длин В.В. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60 (3): 22–25. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Dlin V.V. Endogenous intoxication in the pathogenesis of nephropathy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2015; 60(3): 22–25. (in Russ.)]
 15. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб, 2004; 750. [Kutsenko S.A. Fundamentals of Toxicology. St. Petersburg, 2004; 750. (in Russ.)]
 16. Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S., Murashev A.N. Protective effect of bisphosphonates on pathological changes in the blood and tissues in case of experimental atherosclerosis. Am J Pharmacy Pharmacol 2016; 3(3): 14–19.
 17. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease. London: Acad Press, 2000; 212.
 18. Титов В.Н. Эндогенные и экзогенные патологические факторы (патогенные) как причина воспаления. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 6: 3–10. [Titov V.N. Endogenous and exogenous pathological factors (pathogens) as a cause of inflammation. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2004; 6: 3–10. (in Russ.)]
 19. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Новикова Н.Н., Ковальчук М.В. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молекулярная медицина 2013; 3: 45–52. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Novikova N.N., Kovalchuk M.V. Change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. Molekulyarnaya meditsina (Molecular Medicine) 2013; 3: 45–52. (in Russ.)]
 20. Воздвиженская Е.С., Князева Д.Л., Юрьева Э.А., Длин В.В., Якунин С.Н., Новикова Н.Н. Способ оценки риска хронических аутоиммунных процессов. Патент 2017146703.28.12.2017. [Vozdvizhenskaya E.S., Knyazeva D.L., Yuryeva E.A., Dlin V.V., Yakunin S.N., Novikova N.N. A method for assessing the risk of chronic autoimmune processes. Patent 2017146703.28.12.2017. (in Russ.)]
 21. Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. Способ коррекции избыточного накопления микроэлементов в сосудах при атеросклерозе. Патент 2012151381 от 30.10.2012. [Yuryeva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. A method for correcting excessive accumulation of trace elements in blood vessels in atherosclerosis. Patent 2012151381 dated 10.30.2012. (in Russ.)]
 22. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. Ped Nephrol 2008; 23: 2159–2178. DOI: 10.1007/s00467-007-0721-x
 23. Macasek J., Zeman M., Veba M., Vávřová L., Kodydková J., Tvřická E., Žák A. Reactive oxygen and nitrogen species in clinical medicine. Cas Lek Cesk 2011; 150(8): 423–432.
 24. Yurieva E., Vozdvizhenskaya E., Kushnareva M., Novikova N. Endogenic intoxication and kidney. Int J Pediatric Res 2016; 2: 22. DOI: 10.23937/2469-5769/1510022

Поступила: 29.08.19

Received on: 2019.08.29

Источник финансирования:

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

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

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

Conflict of interest:

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

Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии C1–5 хронической болезни почек

Е.В. Леонтьева, Н.Д. Савенкова

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

Research of the level of erythropoietin and hypoxia-inducible factor 1-alpha in the blood of children and adolescents with anemia at stage C1–5 of chronic kidney disease

E.V. Leonteva, N.D. Savenkova

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

Цель исследования. Изучить показатели дефицита железа, уровни гемоглобина, эритропоэтина, гипоксией индуцированного фактора 1-альфа (HIF-1α) в крови у детей с анемией при хронической болезни почек на стадии C1–5 до диализа и на его фоне, получающих и не получающих препараты железа и эритропоэтинстимулирующие препараты, для установления роли HIF-1α в регуляции синтеза эритропоэтина и эритропоэза.

Результаты. Пациенты ($n=80$) с анемией и хронической болезнью почек были разделены на 3 группы: 1-я – 32 пациента с хронической болезнью почек стадии C1–5 до диализа, не получающие терапию; 2-я – 18 больных до диализа с хронической болезнью почек стадии C2–5, получающие терапию препаратами железа и эритропоэтинстимулирующими препаратами; 3-я – 30 пациентов на диализе с хронической болезнью почек стадии C3–5, получающие препараты железа и эритропоэтинстимулирующие препараты. В 1-й группе выявлен повышенный по сравнению с нормой уровень эритропоэтина ($28,65 \pm 3,66$ МЕ/мл) и HIF-1α ($0,089 \pm 0,011$ нг/мл; $p=0,014$ и $p=0,005$ соответственно), во 2-й группе – $63,01 \pm 14,84$ МЕ/мл и $0,138 \pm 0,025$ нг/мл; $p=0,0088$ и $p=0,005$ соответственно). В 3-й группе выявлен повышенный по сравнению с нормой уровень HIF-1α ($0,098 \pm 0,01$ нг/мл; $p=0,005$).

Заключение. Повышение концентрации HIF-1α у детей с анемией при стадии C1–5 хронической болезни почек до диализа и на его фоне, получающих и не получающих препараты железа и эритропоэтинстимулирующие препараты, подтверждает роль HIF-1α в регуляции синтеза эритропоэтина и эритропоэза при анемии.

Ключевые слова: дети, анемия, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, гипоксией индуцированный фактор 1-альфа, HIF-1α.

Для цитирования: Леонтьева Е.В., Савенкова Н.Д. Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии C1–5 хронической болезни почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 77–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-77-85

Purpose. To examine the indicators of iron deficiency, the levels of hemoglobin, erythropoietin, hypoxia-induced factor 1-alpha (HIF-1α) in the blood of children with anemia and chronic kidney disease C1-5 prior to the dialysis and on its background, receiving and not receiving iron preparations and erythropoietin-stimulating drugs to establish the role of HIF-1α in the regulation of erythropoietin synthesis and erythropoiesis.

Results. The patients ($n=80$) with anemia and chronic kidney disease were divided into 3 groups: Group 1: 32 patients with chronic kidney disease C1-5 prior to the dialysis, not receiving therapy; Group 2: 18 patients with chronic kidney disease C2-5 prior to the dialysis, receiving iron-containing preparations and erythropoietin-stimulating drugs; Group 3: 30 patients with chronic kidney disease C3-5 on dialysis, receiving iron preparations and erythropoietin-stimulating drugs. Group 1: we found the increased levels of erythropoietin (28.65 ± 3.66 mIU/ml) and HIF-1α (0.089 ± 0.011 ng/ml; $p=0.014$ and $p=0.005$, respectively); Group 2: 63.01 ± 14.84 mIU/ml and 0.138 ± 0.025 ng/ml; $p=0.0088$ and $p=0.005$, respectively). Group 3: we found the increased level of HIF-1α (0.098 ± 0.01 ng/ml; $p=0.005$).

Conclusion. An increase in concentration of HIF-1α in children with anemia and chronic kidney disease C1-5 prior and on dialysis receiving and not receiving therapy with iron-containing drugs and erythropoietin-stimulating agents confirms the role of HIF-1α in the regulation of erythropoietin and erythropoiesis synthesis in anemia.

Key words: children, anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, hypoxia inducible factor 1-alpha, HIF-1α.

For citation: Leonteva E.V., Savenkova N.D. Research of the level of erythropoietin and hypoxia-inducible factor 1-alpha in the blood of children and adolescents with anemia at stage C1–5 of chronic kidney disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(1): 77–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-77-85

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Елена Валентиновна – к.м.н., ст. медицинский лаборант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7752-7482

e-mail: lysovaelena2015@gmail.com

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

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

Анемией при хронической болезни почек считают снижение уровня гемоглобина в крови менее 110 г/л у взрослых и детей старше 2 лет и менее 105 г/л у детей младше 2 лет при снижении в течение 3 мес скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до менее 60 мл/мин/1,73 м² или наличии симптомов анемии (усталость, затрудненное дыхание, вялость, сердцебиение) [1–3]. При хронической болезни почек анемия у детей развивается по причине уменьшения уровня синтеза эритропоэтина в почках и дефицита железа

из-за падения его кишечной абсорбции, что обусловлено повышенным уровнем гепсидина [4, 5]. В регуляции синтеза эритропоэтина почками у пациентов с анемией при хронической болезни почек на стадии С1–5 доказана роль гипоксией индуцированного фактора 1-альфа (HIF-1 α) [5, 6]. По данным S.K. Sonkar, N.K. Singh и соавт. (2019) [7], у пациентов с хронической болезнью почек стадии С1–3 с функциональным дефицитом железа выявлен высокий уровень гепсидина наряду с другими параметрами воспаления.

У пациентов с анемией при хронической болезни почек на стадии С1–5 главную роль в регуляции синтеза эритропоэтина почками отводят HIF-1 α [5, 6, 8–12]. Ферменты пролилгидроксилазы осуществляют зависимое от кислорода регулирование гипоксией индуцированных факторов (HIFs), приводят к снижению их функции в условиях с нормальным содержанием кислорода. В состоянии гипоксии пролилгидроксилирование HIFs не происходит и активируется их функция [8]. HIF- α играет большую роль в регуляции синтеза эритропоэтина в почках и печени [5, 6, 8–12]. При нормоксии гидроксилирование HIF- α с помощью ферментов HIF-пролил-4-гидроксилаз снижает экспрессию эритропоэтина, поддерживая его циркулирующие уровни в пределах 10 МЕ/мл, а также регулирует белки транспорта железа в кишечнике. При гипоксии активность ферментов HIF-пролил-4-гидроксилаз снижается, тем самым стабилизируется уровень HIF- α и обеспечивается его транслокация в ядро, где он образует функциональный гетеродимер с субъединицей HIF- β .

Этот активный HIF-гетеродимер связывается с элементом, чувствительным к гипоксии в генах-мишенях, таких как ген *EPO* (кодирующий эритропоэтин), и индуцирует их экспрессию [6]. У пациентов с хронической болезнью почек доставка кислорода в почку изменяется, в результате ткань органа адаптируется к потреблению меньшего количества кислорода [9]. Снижение потребления кислорода изменяет профиль парциального давления pO_2 ткани до «псевдонормоксического» состояния, в котором содержится достаточное количество кислорода и поддерживается нормальный градиент кислорода O_2 , что позволяет ферментам пролилгидроксилазам оставаться активными [10]. Следовательно, HIF- α не накапливается, HIF-гетеродимер не образуется, а ген *EPO* и другие гены, необходимые для эффективного эритропоэза, не транскрибируются [11]. Специализированные эритропоэтинпродуцирующие клетки не отвечают на развивающуюся анемию продукцией эритропоэтина. При хронической болезни почек модель экспрессии эритропоэтина отражает переход от почечного синтеза эритропоэтина к печеночному (рис. 1) [6].

Цель исследования: изучить уровень гемоглобина в крови, дефицита железа, уровня эритропоэтина и HIF-1 α в сыворотке крови у детей и подростков с анемией при хронической болезни почек на стадии С1–5 до диализа и на его фоне, получающих и не получающих препараты железа и эритропоэтинстимулирующие препараты, для установления роли HIF-1 α в регуляции синтеза эритропоэтина и в эритропоэзе.

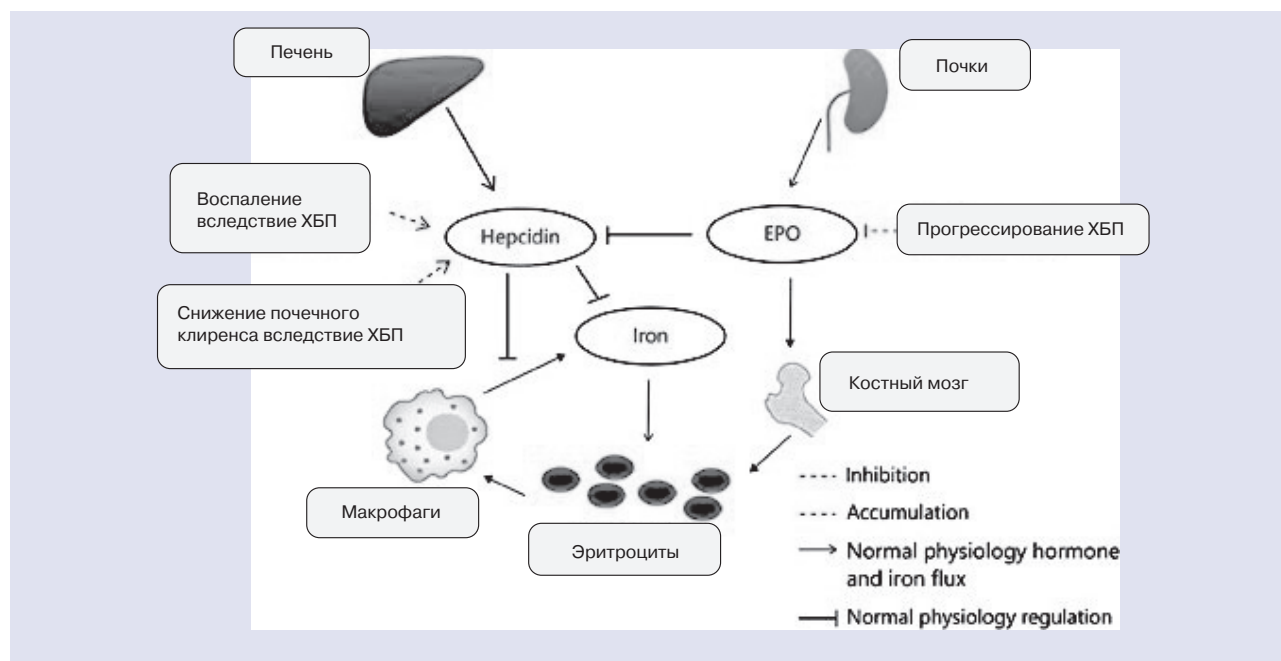


Рис. 1. Роль гепсидина, железа, эритропоэтина в эритропоэзе (адаптировано по [6]).

EPO (erythropoietin) – эритропоэтин; **ХБП** – хроническая болезнь почек; **Hepcidin** – гепсидин; **Iron** – железо; **Inhibition** – подавление (ингибирование); **Accumulation** – накопление; **Normal physiology hormone and iron flux** – нормальная физиология гормонов и потока железа; **Normal physiology regulation** – нормальная физиологическая регуляция.

Fig. 1. The role of hepcidin, iron, and erythropoietin in erythropoiesis (adapted according [6]).

Характеристика детей и методы исследования

Критериями включения пациентов в исследование были возраст младше 18 лет; подписание информированного согласия на участие в исследовании; диагноз хронической болезни почек у детей и подростков, установленный в соответствии с критериями NKF-K/DOQI (2002), R. Hogg и соавт. (2003) [13, 14]; наличие повреждения почек в течение 3 мес или более (со структурными или функциональными нарушениями органа), манифестирующего одним признаком и более: нарушением в анализах крови или мочи, изменениями при визуализации почек, изменениями при биопсии почки, снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более, с наличием или отсутствием других признаков повреждения почек [14]. Критериями исключения пациентов из исследования служили патология почек без признаков хронической болезни почек; анемия непочечного генеза. А анемию при хронической болезни почек диагностировали у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, если концентрация гемоглобина в крови была менее 110 г/л; у детей 5–12 лет – менее 115 г/л; у больных 12–15 лет – менее 120 г/л; у подростков старше 15 лет – если концентрация гемоглобина в крови составляла менее 130 г/л у мальчиков и 120 г/л у девочек [1, 2].

В исследование были включены 80 детей и подростков с анемией при хронической болезни почек на стадии С1–5. Больные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 32 пациента с анемией при хронической болезни почек стадии С1–5 до диализа, не получающие терапию препаратами железа и эритропоэтинстимулирующими препаратами. Во 2-ю группу вошли 18 пациентов с анемией при хронической болезни почек на стадии С2–5 до диализа, получающие терапию препаратами железа и эритропоэтинстимулирующими препаратами. В 3-ю группу включили 30 больных хронической болезнью почек на стадии С3–5, находящихся на диализе (из них 21 пациент – на заместительной терапии гемодиализом и 9 – на перитонеальном диализе), получающих терапию препаратами железа внутривенно и препаратами эритропоэтина.

Возрастной состав 80 детей: с 1 до 2 лет – 9 (12%)*, с 2 до 7 лет – 18 (22%), с 7 до 12 лет – 18 (22%), с 12 до 18 лет – 35 (44%). Гендерный состав: 41 (51%) девочка и 39 (49%) мальчиков.

Все 18 пациентов 2-й группы получали препараты железа в дозе 2–6 мг/кг/сут в 2–3 приема (пероральные соли двухвалентного железа – препараты Актиферрин, Ферретаб, Фенюльс, Сорбифер и железосодержащие комплексы трехвалентного железа – препараты Мальтофер, Феррум ЛЕК, Ферлатум) и препараты эри-

тропоэтина в дозе от 50 до 200 МЕ/кг/нед подкожно в зависимости от массы тела (Эпоэтин альфа: Эпрекс, Эпокрин, Эпоэтин, Эральфон; и Эпоэтин бета: Рекормон, Эпостим, Эритростим). Все 30 пациентов 3-й группы с анемией при хронической болезни почек стадии С3–5, находившиеся на диализе, получали терапию препаратами железа внутривенно: железа сахарат (Венофер), железа III гидроксид полимальтозного комплекса (Феринжент) и эритропоэтинстимулирующие препараты (Эпоэтин альфа и бета). Целевая концентрация гемоглобина крови находилась в диапазоне 110–120 г/л.

СКФ рассчитывали по клиренсу креатинина по формуле Schwartz: СКФ (мл/мин/1,73 м²) = L:Сг • К, где L – длина тела (см); Сг – концентрация креатинина в сыворотке крови мг/дл, К – коэффициент. Считали значение коэффициента К в формуле Schwartz с учетом содержания креатинина в сыворотке крови в микромолях на литр [14].

Абсолютный дефицит железа устанавливали при снижении ферритина сыворотки крови до 100 мкг/л и менее и уровне насыщения трансферрина от 20% и ниже; функциональный дефицит железа устанавливали при уровне ферритина выше 100 мкг/л, при этом насыщение трансферрина было ниже 20% [1–3]. Уровень сывороточного эритропоэтина определяли с использованием тест-системы «Biomerica EPO ELISA». Уровень эритропоэтина в сыворотке крови в норме составляет 3,22–31,9 ММЕ/мл, для сравнения использовали среднее значение (17,56 ММЕ/мл). Определение концентрации HIF-1α проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA – Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay). В норме концентрация HIF-1α в сыворотке крови составляет 0,043±0,007 нг/мл, для сравнения HIF-1α использовано среднее значение нормальных показателей (0,043 нг/мл).

Для оценки силы связи между показателями использованы методы корреляционного анализа Спирмена. Сила связи по Спирмену определена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (R). Коэффициент корреляции Rs=1 определяют прямую связь, при Rs= –1 – обратную связь; Rs=0,3 и менее отражает слабую связь, Rs более 0,4 и менее 0,7 – связь умеренной силы, Rs=0,7 и более – сильную связь.

Результаты и обсуждение

Из 80 пациентов с хронической болезнью почек стадия С5 была диагностирована у 29 (36%), СКФ составила 10,07±0,46 мл/мин; стадия С4 – у 28 (35%) больных, СКФ 21,98±0,72 мл/мин; стадия С3 – у 12 (15%), СКФ 40,43±2,56 мл/мин; стадия С2 – у 8 (10%) детей, СКФ в пределах 72,56±3,16 мл/мин; стадия С1 – у 3 (4%), СКФ 99,44±3,73 мл/мин. Таким образом, у 80 детей с хронической болезнью почек стадии С4–5 выявлены в 71%, С1–3 – в 29% случаев.

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

Анализ этиологической структуры хронической болезни почек показал наличие врожденных и наследственных заболеваний почек в 75% случаев, приобретенных заболеваний почек — в 25%. САКУТ*-синдром установлен у 34 (56%) из 60 пациентов с врожденными и наследственными заболеваниями почек. Результаты согласуются с данными других центров [15–22].

У обследованных детей с хронической болезнью почек средние уровень гемоглобина и количество эритроцитов в клиническом анализе крови составили на стадии С5 $83,79 \pm 2,55$ г/л и $(2,8 \pm 0,11) \cdot 10^{12}$ /л, на стадии С4 — $100,39 \pm 1,74$ г/л и $(3,61 \pm 0,11) \cdot 10^{12}$ /л, на стадии С3 — $104,92 \pm 1,86$ г/л и $(3,69 \pm 0,15) \cdot 10^{12}$ /л, на стадии С2 — $105,75 \pm 1$ г/л и $(4,16 \pm 0,13) \cdot 10^{12}$ /л и на стадии С1 — $106,67 \pm 3,53$ г/л и $(4,66 \pm 0,09) \cdot 10^{12}$ /л соответственно. Средние уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки крови и насыщение трансферина достигали $12,62 \pm 0,62$ мкмоль/л, $50,33 \pm 1,44\%$ и $31,73 \pm 1,6\%$ соответственно. Выявлено повышение среднего уровня эритропоэтина в сыворотке крови до $38,24 \pm 4,87$ ММЕ/мл и HIF-1 α до $0,1 \pm 0,01$ нг/мл.

В 1-й группе (32 ребенка с хронической болезнью почек на стадии С1–5 до диализа, не получающих препараты железа и эритропоэтин) СКФ составила в среднем $42,89 \pm 4,89$ мл/мин/1,73 м². Хроническая болезнь почек стадии С5 определена у 3 (9%), стадии С4 — у 12 (38%), С3 — у 8 (25%), С2 — у 6 (19%), С1 — у 3 (9%) больных; выявлено преобладание пациентов на стадиях С3–4. Анемия средней тяжести выявлена у 2 (6%) из 32 детей, легкой степени тяжести — у 30 (94%). В данной группе пациентов средние уровни гемоглобина и эритроцитов в клиническом анализе крови составили у 3 больных с хронической болезнью почек на стадии С1 — $106,67 \pm 3,53$ г/л и $(4,66 \pm 0,09) \cdot 10^{12}$ /л, у 6 пациентов на стадии С2 — $106,83 \pm 1,87$ г/л и $(4,18 \pm 0,17) \cdot 10^{12}$ /л, у 8 больных на С3 стадии — $107,38 \pm 1,08$ г/л и $(3,87 \pm 0,17) \cdot 10^{12}$ /л, у 12 детей на стадии С4 — $101,25 \pm 1,92$ г/л и $(3,57 \pm 0,18) \cdot 10^{12}$ /л и у 3 больных на стадии С5 — $87,67 \pm 9,56$ г/л и $(2,89 \pm 0,23) \cdot 10^{12}$ /л соответственно.

В 1-й группе абсолютный дефицит железа был установлен у 5 (16%) из 32 пациентов на основании снижения среднего уровня ферритина ($62,5 \pm 19,9$ мкг/л) и насыщения трансферина сыворотки крови ($12,1 \pm 5,3\%$), в том числе у 1 из 3 пациентов на стадии С5, у 2 из 12 — со стадией С4 и у 2 из 17 — со стадиями С1–3 хронической болезни почек. Дефицита железа у пациентов с анемией на стадии С1 хронической болезни почек не выявлено. Таким образом, частота формирования абсолютного дефицита железа у больных 1-й группы уве-

личивалась по мере прогрессирования хронической болезни почек. Полученные результаты соответствуют данным R. Вагоссо и соавт. (2011) [23].

В 1-й группе пациентов средний уровень эритропоэтина в сыворотке крови составил $28,65 \pm 3,66$ ММЕ/мл, что достоверно ($p=0,014$) превышало средний нормальный уровень ($17,56$ ММЕ/мл). При сравнении среднего уровня эритропоэтина ($36,54 \pm 5,62$ ММЕ/мл) в крови у 17 из 32 пациентов на ранних (С1–3) стадиях хронической болезни почек со средним нормальным уровнем эритропоэтина получено статистически достоверное его повышение ($p=0,003$). Это может свидетельствовать об активации фактором HIF-1 α синтеза эритропоэтина на ранних стадиях хронической болезни почек до диализа. У 15 пациентов 1-й группы со стадиями С4–5 болезни уровень эритропоэтина в сыворотке крови был ниже ($p=0,024$), чем у 17 больных на ранних стадиях: $19,7 \pm 3,43$ и $36,54 \pm 5,62$ ММЕ/мл соответственно (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что опосредованный HIF-1 α синтез эритропоэтина у детей 1-й группы остается сохранным при стадиях С1–3 хронической болезни почек и снижен при стадиях С4–5. Эти результаты сопоставимы с данными В.Б. Бородулина и соавт. (2013) [24], демонстрирующими, что уровень эритропоэтина у больных с хронической болезнью почек на стадиях С1–3 достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Средняя концентрация в сыворотке крови HIF-1 α ($0,089 \pm 0,011$ нг/мл) у детей 1-й группы была достоверно выше ($p=0,005$) среднего значения нормы ($0,043$ нг/мл). У 17 пациентов этой группы с хронической болезнью почек на стадиях С1–3 было выявлено достоверное превышение средней концентрации HIF-1 α ($0,1 \pm 0,016$ нг/мл) в сыворотке крови по сравнению со средними значениями нормы ($p=0,0022$). У 15 детей этой группы на стадиях С4–5 также было установлено достоверное повышение среднего уровня HIF-1 α в сыворотке крови ($0,074 \pm 0,013$ нг/мл) по сравнению со средними значениями нормы ($p=0,037$). Средний уровень HIF-1 α в сыворотке крови у больных 1-й группы с хронической болезнью почек на стадиях С1–3 ($0,1 \pm 0,016$ нг/мл) статистически достоверно не отличался от аналогичного показателя у пациентов на стадиях С4–5 (рис. 3). Полученные нами данные согласуются с результатами клинко-патоморфологического исследования, предпринятого Т.-W. Hung и соавт. (2013) [25] и продемонстрировавшего повышенную ренальную экспрессию HIF-1 α у пациентов на ранних стадиях хронической болезни почек, еще в отсутствие значительного повреждения почек.

В 1-й группе пациентов по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена выявлены прямая умеренной силы связь между СКФ и уровнем гемогло-

* Congenital anomalies of the kidney and urinary tract — врожденные аномалии почек и мочевых путей.

бина в крови ($R=0,536$; $p=0,0015$); прямая сильная связь между СКФ и количеством эритроцитов в клиническом анализе крови ($R=0,738$; $p=0,00001$).

Во 2-й группе (18 детей с хронической болезнью почек на стадиях С2–5 до диализа, получающих препараты железа и эритропоэтина) СКФ составила $27,46 \pm 20,45$ мл/мин/1,73 м². В данной группе стадия С5 хронической болезни почек диагностирована у 4, стадия С4 – у 10, стадия С3 – у 2 и стадия С2 –

у 2 пациентов, при этом выявлено преобладание больных на стадии С4.

Анемия средней степени тяжести была определена у 3 больных, легкой степени тяжести – у 15. Средние уровни гемоглобина в клиническом анализе крови у 2 детей при стадии С2 хронической болезни почек составляли $102,5 \pm 3,5$ г/л, у 2 больных при стадии С3 – 106 ± 4 г/л, у 10 пациентов со стадией С4 – $102 \pm 2,56$ г/л, у 4 детей со стадией С5 – $91 \pm 7,33$ г/л.

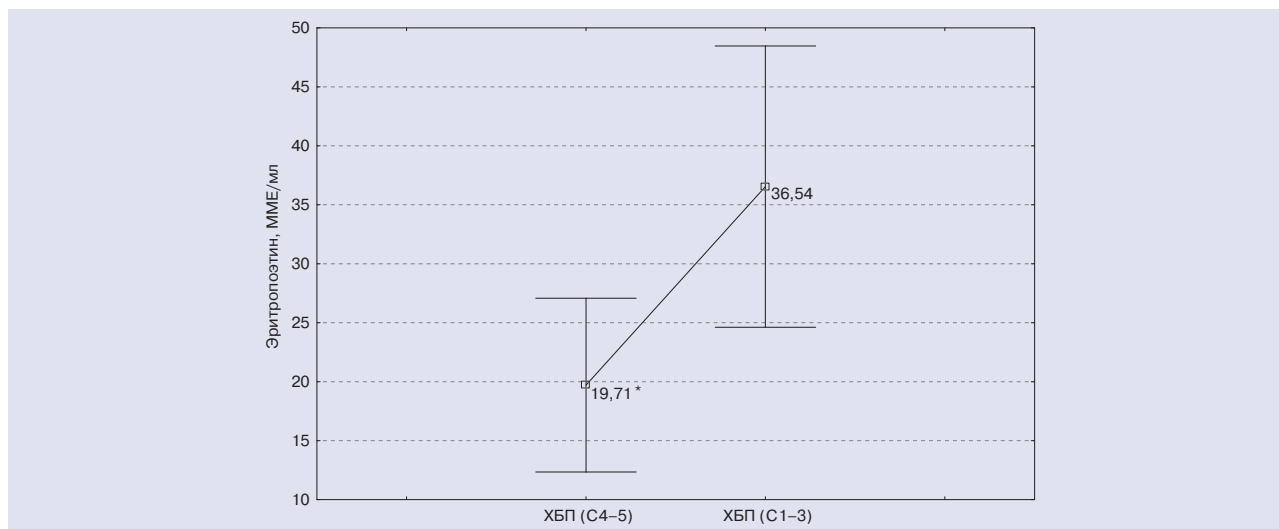


Рис. 2. Среднее значение, стандартное отклонение и 95% доверительные интервалы уровня эритропоэтина (ММЕ/мл) в крови пациентов 1-й группы с хронической болезнью почек (ХБП) на стадиях C1–3 ($n=17$) и C4–5 ($n=15$) до диализа, не получающих препараты железа и эритропоэтина.

* – достоверные различия с больными хронической болезнью почек со стадией C1–3.

Fig. 2. Mean value, standard deviation and 95% confidence intervals of the level of erythropoietin (MME/ml) in the blood of patients of group 1 with chronic kidney disease on C1–3 stage ($n=17$) and on C4–5 stage ($n=15$) before dialysis who did not receive iron and erythropoietin.

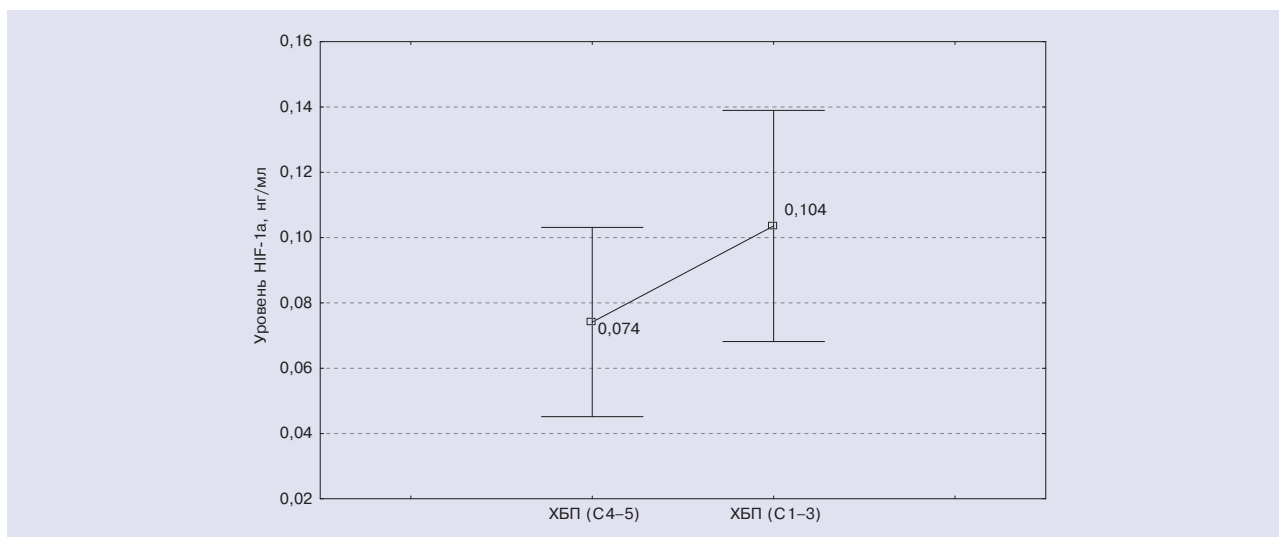


Рис. 3. Среднее значение, стандартное отклонение и 95% доверительные интервалы уровня HIF-1α, нг/мл в крови пациентов 1-й группы с хронической болезнью почек (ХБП) на стадиях C1–3 ($n=17$) и C4–5 ($n=15$) до диализа, не получающих препараты железа и эритропоэтина.

HIF-1α – гипоксией индуцированный фактор 1-альфа.

Fig. 3. Mean value, standard deviation and confidence intervals of HIF-1α level, ng/mL in blood of patients of group 1 with chronic kidney disease on C1–3 stage ($n=17$) and on C4–5 stage ($n=15$) before dialysis who did not receive iron and erythropoietin.

Абсолютный дефицит железа во 2-й группе пациентов установлен по снижению среднего уровня ферритина ($28,4 \pm 12,8$ мкг/л) в сыворотке крови и насыщения трансферрина менее $12,7 \pm 5,58\%$ у 3 больных. Из них 2 детей имели стадию С5 хронической болезни почек, 1 ребенок – стадию С4. Функциональный дефицит железа не обнаружен.

У пациентов этой группы на стадии С2–5 хронической болезни почек выявлено повышение среднего уровня эритропоэтина ($63,01 \pm 14,84$ ММЕ/мл) по сравнению со средним значением нормы ($17,56$ ММЕ/мл; $p=0,0088$) и повышение средней концентрации HIF-1 α ($0,138 \pm 0,025$ нг/мл) по сравнению со средним нормальным значением ($0,043$ нг/мл; $p=0,005$). В этой группе детей по коэффициенту корреляции Спирмена выявлена прямая умеренной силы связь между СКФ и содержанием HIF-1 α в сыворотке крови ($R=0,684$; $p=0,0017$), а также между СКФ и количеством эритроцитов ($R=0,632$; $p=0,004$); обратная умеренной силы связь между СКФ и уровнем железа в сыворотке крови ($R=-0,479$; $p=0,043$).

В 3-й группе (30 детей и подростков с хронической болезнью почек на стадии С3–5, находящихся на диализе и получающих препараты железа внутривенно и препараты эритропоэтина) средний возраст пациентов ($11,93 \pm 0,77$ года) превышал таковой в 1-й и 2-й группах ($7,76 \pm 0,97$ и $8,48 \pm 1,35$ года соответственно). Средняя СКФ у пациентов 3-й группы составила $13,47 \pm 1,15$ мл/мин/1,73 м². Стадия С5 хронической болезни почек диагностирована у 22 (73%), стадия С4 – у 6 (20%) и С3 – у 2 (7%) детей.

Анемия средней степени тяжести выявлена у 12 (40%) пациентов, легкой степени – у 12 (40%), тяжелой степени – у 6 (20%). Не было установлено различий между средним уровнем эритропоэтина в сыворотке крови ($33,59 \pm 7,9$ ММЕ/мл) и средними нормальными значениями данного показателя ($17,56$ ММЕ/мл). Достоверно установлено повышение средней концентрации HIF-1 α в крови ($0,098 \pm 0,013$ нг/мл) по сравнению с нормой ($0,043$ нг/мл; $p=0,005$).

Результаты оценки показателей обмена железа, уровня гемоглобина, эритропоэтина и HIF-1 α в 3 группах детей с хронической болезнью почек. Средние уровни гемоглобина в клиническом анализе крови в 1-й группе у пациентов с хронической болезнью почек стадии С1–5 ($103,06 \pm 1,52$ г/л) и во 2-й группе со стадией С2–5 заболевания ($100,05 \pm 2,38$ г/л) были выше, чем в 3-й группе со стадией С3–5 болезни ($85,56 \pm 2,61$ г/л). Уровень железа в сыворотке крови у детей 3-й группы оказался выше, чем в двух других группах, что можно объяснить внутривенным применением препаратов железа у пациентов 3-й группы.

Средний уровень эритропоэтина в крови у пациентов 2-й группы был выше, чем в 1-й группе ($28,65 \pm 3,66$ и $63,01 \pm 14,84$ ММЕ/мл соответственно; $p=0,006$). Не было получено достоверных различий по уровню эритропоэтина в крови у детей 1-й и 3-й групп, а также у детей 2-й и 3-й групп (рис. 4).

Уровень HIF-1 α в крови (рис. 5) у пациентов 1-й группы ($0,089 \pm 0,011$ нг/мл) был достоверно ниже, чем во 2-й группе ($0,138 \pm 0,025$ нг/мл; $p=0,049$).

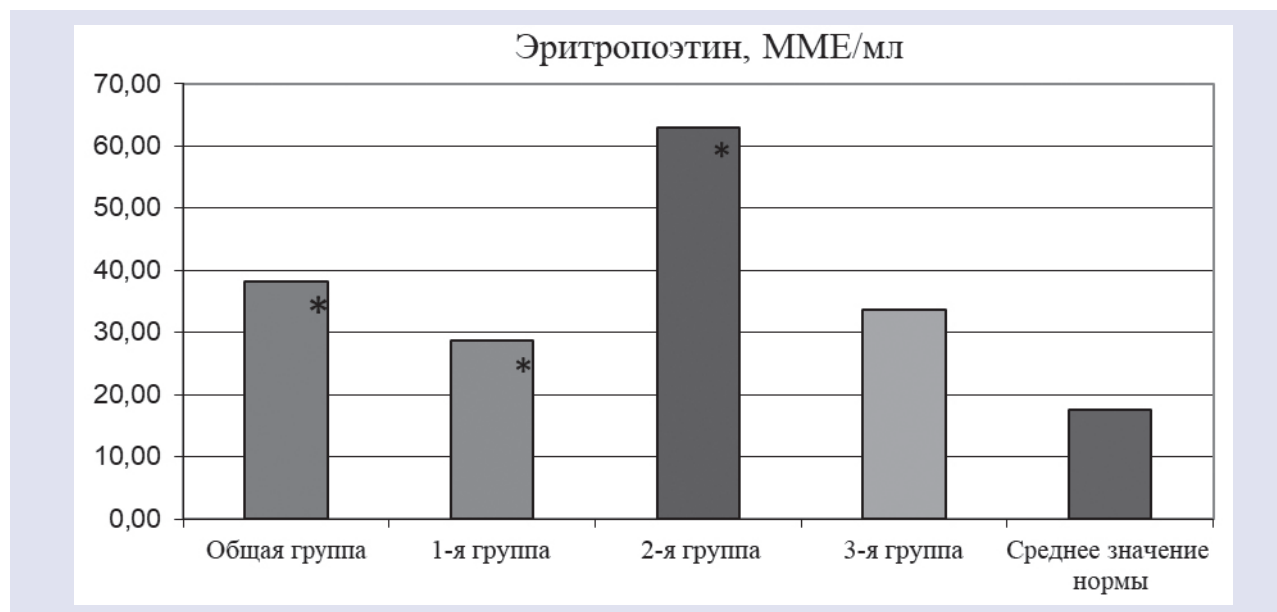


Рис. 4. Уровень эритропоэтина (ММЕ/мл) в сыворотке крови у детей и подростков в 1, 2 и 3-й группах с анемией при хронической болезни почек на стадии С1–5 в сравнении с нормой и общей группой пациентов.

Fig. 4. The level of erythropoietin (MME/mL) in the blood of children and adolescents in the 1, 2 and 3 groups with anemia in chronic kidney disease on C1–5 stages compared with the norm and the general group of patients.

* – статистически достоверные различия со средними значениями нормы.

Полученные результаты могут указывать на участие HIF-1 α в регуляции эритропоэза у пациентов с анемией при хронической болезни почек на стадиях C2–5 до диализа, получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина. По данным Е.А. Named и соавт. (2012) [18], уровень HIF-1 α в крови у детей с анемией при хронической болезни почек до и после диализа был выше, чем у здоровых.

Повышение среднего уровня эритропоэтина по сравнению с нормой выявлено в общей группе пациентов с анемией при хронической болезни почек: в 1-й группе у 32 пациентов со стадиями C1–5 и во 2-й группе у 18 пациентов со стадиями C2–5. В 3-й группе у 30 пациентов на стадиях C3–5 средний уровень эритропоэтина статистически значимо не отличался от нормы.

Установленное в данном исследовании повышение концентрации в крови HIF-1 α по сравнению с нормальными значениями ($p=0,005$) у детей 1-й группы может указывать на сохранный синтез эритропоэтина, опосредованный HIF-1 α , на всех стадиях хронической болезни почек. F. Locatelli и соавт. (2017) [6] считают, что при прогрессировании хронической болезни почек синтез эритропоэтина переходит от почечного преимущественно к печеночному. Мы полагаем, что полученные нами данные подтверждают регуляцию HIF почечного и печеночного синтеза эритропоэтина у детей с анемией на стадиях C1–5 хронической болезни почек до диализа, не получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина. Обсуждать эти результаты затруднительно, так как ана-

логичных результатов исследований HIF-1 α у такого контингента больных нам не встретилось.

Выявленное у детей 2-й группы повышение среднего уровня эритропоэтина в сыворотке крови по сравнению со средним значением нормы ($p=0,0088$) и повышение уровня HIF-1 α в крови по сравнению со средним значением нормы ($p=0,005$) подтверждает опосредованную HIF-1 α регуляцию эритропоэза при анемии у детей с хронической болезнью почек на стадиях C2–5 до диализа, получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина. У детей этой группы установлена прямая умеренной силы связь между СКФ и уровнем HIF-1 α в сыворотке крови ($p=0,0017$) [26]. Полученные результаты также трудно обсуждать вследствие отсутствия в литературе данных аналогичных исследований.

У детей 3-й группы выявлено повышение среднего уровня HIF-1 α в сыворотке крови по сравнению с нормой ($p=0,005$). Полученные результаты подтверждают участие HIF-1 α в эритропоэзе у детей и подростков с хронической болезнью почек стадии C3–5, находящихся на диализе и получающих препараты железа и эритропоэтина, что, вероятнее всего, можно объяснить внепочечным синтезом HIF. Это согласуется с данными F. Locatelli и соавт. (2017) [6] о преобладании печеночного синтеза эритропоэтина при хронической болезни почек.

Терапия препаратами железа и эритропоэтином в клинической практике при анемии у пациентов с хронической болезнью почек обеспечивает увеличение концентрации гемоглобина без риска

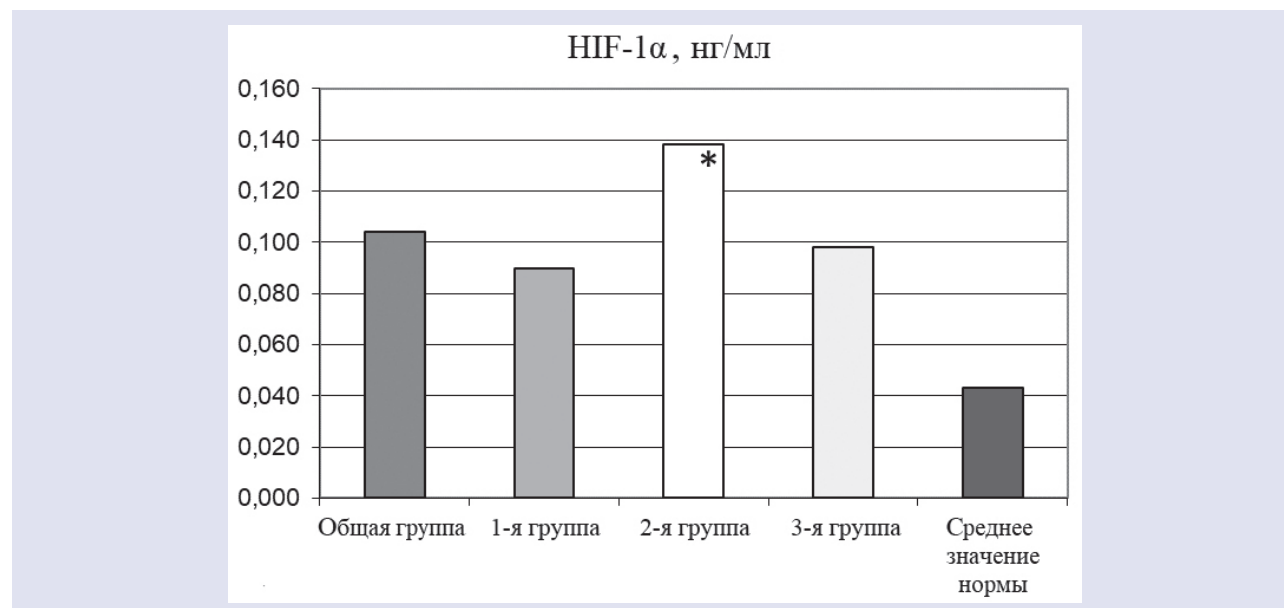


Рис. 5. Уровень HIF-1 α , нг/мл в крови у детей и подростков в 1, 2 и 3-й группах с анемией при хронической болезни почек на стадиях C1–5 в сравнении с нормой и общей группой пациентов.

HIF-1 α – гипоксией индуцированный фактор 1-альфа. * – статистически достоверное различие с 1-й группой.

Fig. 5. The HIF-1 α level, ng/mL in the blood of children and adolescents in the 1, 2 and 3 groups with anemia in chronic kidney disease on C1–5 stages compared with the norm and the general group of patients.

повторных переливаний крови и улучшает качество жизни пациентов. Однако рекомбинантные эритропоэтинстимулирующие препараты имеют высокую стоимость и требуют парентерального введения.

Понимание роли HIF-1 α и его изоформы HIF-2 α в регуляции синтеза эритропоэтина в почках и печени у пациентов с анемией при хронической болезни почек послужило основой для разработки нового класса фармакологических препаратов — HIF-стабилизаторов. В настоящее время проходят III фазу клинических испытаний следующие HIF-стабилизаторы: Roxadustat (FG-4592/ASP1517), Vada-

dustat (AKB-6548), Daprodustat (GSK1278863), Molidustat (BAY 85-3934) [8, 27–31].

Заключение

О роли HIF-1 α в синтезе эритропоэтина и активации эритропоэза свидетельствует повышение его уровня в крови у детей с анемией при хронической болезни почек на стадии C1–5 до диализа, не получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина; на стадии C2–5 до диализа, получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина; на стадии C3–5 у детей на диализе, получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012; 2(4): 279–335.
2. Anaemia management in people with chronic kidney disease overview. National Institute for health and care excellence. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/anaemia-management-in-people-with-chronic-kidney-disease>
3. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А., Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ 2016; 18(1): 19–34. [Shilo V.Yu. Zemchenkov A.Ju. Gurevich K.Ja. Dobronravov V.A. Lysenko (Kozlovskaja) L.V., Ermolenko V.M. Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nefrologiya i dializ* (Nephrology and dialysis) 2016; 18(1): 19–34. (In Russ.)]
4. Atkinson M.A. Hecpidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr nephrol* 2012; 27(1): 33–40. DOI: 10.1007/s00467-011-1832-y
5. Krishnan A.R., Trinder D., Chua A.C., Chakera A., Ramm G.A., Olynyk J.K. Anaemia of chronic kidney disease: what we know now. *J Ren Hepat Disord* 2017; 1(1): 11–19. DOI: 10.15586/jrenhep.2017.5
6. Locatelli F., Fishbane S., Block G.A., Macdougall I.C. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol* 2017; 45(3): 187–199. DOI: 10.1159/000455166
7. Sonkar S.K., Singh N.K., Sonkar G.K., Pandey S., Bhosale V., Kumar A. et al. Association of hepcidin and anemia in early chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30(2): 315–324. DOI: 10.4103/1319-2442.256838
8. Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6): 815–826. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.011
9. Haase V.H. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of kidney fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5(1): 1–16. DOI: 10.1186/1755-1536-5-S1-S16
10. Wegner R.H., Hoogewijs D. Regulated oxygen sensing by protein hydroxylation in renal erythropoietin-producing cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 1287–1296. DOI: 10.1152/ajprenal.00736.2009
11. Nangaku M., Inagi R., Miyata T., Fujita T. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 110(1): e1–7. DOI: 10.1159/000148256
12. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. Механизмы развития и тяжесть синдрома анемии при хронической болезни почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 31–36. [Lysova E.V., Savenkova N.D. Mechanisms for development of anemia and its severity in children with chronic kidney disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 31–36. (In Russ.)]
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1–266.
14. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
15. Приходина Л.С., Длин В.В., Игнатова М.С. Структура хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей: 5-летнее одноцентровое исследование. Педиатр 2011; 2(1): M31. [Prikhodina L.S., Dlin V.V., Ignatova M.S. The structure of chronic renal failure (CRF) in children: 5-year single-center study. *Pediatr* 2011; 2 (1): M31. (In Russ.)]
16. Ishikura K., Uemura O., Hamasaki Y., Nakai H., Ito S., Harada R. et al. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 105–112. DOI: 10.1007/s00467-015-3196-1
17. Ingelfinger J.R., Kalantar-Zadeh K., Schaefer F. World Kidney Day 2016: averting the legacy of kidney disease — focus on childhood. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(3): 343–348. DOI: 10.1007/s00467-015-3255-7
18. Hamed E.A., El-Abaseri T.B., Mohamed A.O., Ahmed R.A., El-Merwally T.H. Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 136. DOI: 10.1186/1471-2369-13-136
19. Mong Hiep T.T., Ismaili K., Collart F., Van Damme-Lombaerts R., Godefroid N., Ghuysen M-S. et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 935–940. DOI: 10.1007/s00467-009-1424-2
20. Kamath N., Iyengar A.A. Chronic Kidney Disease (CKD): an observational study of etiology, severity and burden of comorbidities. *Indian J Pediatr* 2017; 84(11): 822–825. DOI: 10.1007/s12098-017-2413-2
21. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363–73. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
22. Игнатова М.С., Длин В.В. Приоритетные исследования в детской нефрологии (к 40-летию отделения наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65:(1)

- наторологии и педиатрии 2010; 6: 62–68. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Priority studies in pediatric nephrology (on the occasion of the 40-th anniversary of the Department of Hereditary and Acquired Renal Diseases, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery) Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 6: 62–68. (In Russ.)]
23. Baracco R., Saadeh S., Valentini R., Kapur G., Jain A., Mattoo T. K. Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(11): 2077–2080. DOI: 10.1007/s00467-011-1946-2
24. Бородулин В.Б., Бычков Е.Н., Протопопов А.А., Ребров А.П., Шевченко О.В., Нестеренко О.В. и др. Эритропоэтин — маркер хронической болезни почек на доклинической стадии. Фундаментальные исследования 2013; 11–1: 22–26. [Borodulin V.B., Bychkov E.N., Protopopov A.A., Rebrov A.P., Shevchenko O.V., Nesterenko O.V. et al. Erythropoietin is a marker of chronic kidney disease at the pre-clinical stage. *Fundamental'nye issledovaniya* (Fundamental research) 2013; 11–1: 22–26. (In Russ.)]
25. Hung T.W., Liou J.H., Yeh K.T., Tsai J.P., Wu S.W., Tai H.C. et al. Renal expression of hypoxia inducible factor-1 α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. *Indian J Med Res* 2013; 137(1): 102–110.
26. Lysova E., Savenkova N. Interrelation of erythropoietin (EPO), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and the glomerular filtration rate (GFR) by anemia in children with chronic kidney disease (CKD). Abstracts of the 50th Anniversary European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Meeting, Glasgow, September 2017. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1709. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00467-017-3753-x.pdf>
27. Zhong H., Zhou T., Li H., Zhong Z. The role of hypoxia-inducible factor stabilizers in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 3003–3011. DOI: 10.2147/DDDT.S175887
28. Sakashita M., Tanaka T., Nangaku M. Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors to Treat Anemia in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol* 2019; 198: 112–123. DOI: 10.1159/000496531
29. Bonomini M., Del Vecchio L., Siroli V., Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(1): 133–142. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.030
30. Besarab A., Provenzano R., Hertel J., Zabaneh R., Klaus S.J., Lee T. et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10): 1665–1673. DOI: 10.1093/ndt/gfv302
31. Kular D., Mabdougall I.C. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 365–378. DOI: 10.1007/s00467-017-3849-3

Поступила: 05.08.19

Received on: 2019.08.05

Конфликт интересов:

Авторы этой статьи подтвердили отсутствие конфликтов интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support with should be reported.

Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в Астраханской области в период 2013–2019 гг.

Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of measles in the Astrakhan region in 2013–2019

G.A. Kharchenko, O.G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

В первом квартале 2019 г. в России зарегистрировано 872 случая кори, что свидетельствует о напряженной эпидемической ситуации по этой патологии.

Цель исследования. Установить клинико-эпидемиологические особенности кори в Астраханской области (АО) за период с января 2013 г. по апрель 2019 г.

Материал и методы. Проведен анализ 663 случаев кори, подтвержденных методом иммуноферментного анализа (293 у детей + 370 у взрослых) в АО за указанный период.

Результаты. Установлено, что в возрастной структуре заболеваемости корью в АО преобладают лица в возрасте от 18 до 29 лет, не привитые или не имеющие сведений о вакцинации, не привитые дети в возрасте 1–2 лет и младше 1 года, не подлежащие вакцинации против кори. Основными причинами отсутствия прививок у детей младше 17 лет, заболевших корью, служат медицинские отводы, а у взрослого населения — недостаточный охват вакцинацией лиц в возрасте моложе 35 лет и отсутствие вакцинации у лиц старше этого возраста. Заболеваемость привитых против кори детей и взрослых может быть следствием нарушений в организации прививочной работы, недостоверности официальных данных о вакцинации против кори, что подтверждается результатами серологического мониторинга, свидетельствующими об уменьшении числа серопозитивных лиц среди привитых против кори. Причинами наличия очагов кори с распространением инфекции являются внутрибольничные вспышки, заносы кори в организованные коллективы как следствие несвоевременного выявления и изоляции больных. Корь у детей и взрослых разных возрастных групп как привитых, так и непривитых, протекала типично с преобладанием среднетяжелой формы. Симптом Филатова—Коплика, несмотря на его обнаружение только у 54% больных, остается основным признаком для диагностики кори в катаральном периоде болезни, а пигментация — признаком перенесенного заболевания.

Ключевые слова: дети, взрослые, корь, эпидемиология, заболеваемость, клиническая картина.

Для цитирования: Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в Астраханской области в период 2013–2019 гг. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 86–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-86-93

In the first quarter of 2019, we registered 872 cases of measles in Russia, indicating a tense epidemic situation of this disease.

Purpose. To determine clinical and epidemiological features of measles in the Astrakhan region (AR) from January 2013 to April 2019.

Material and methods. We analyzed 663 cases of measles confirmed by enzyme immunoassay (293 children + 370 adults) in the AR from January 2013 to April 2019.

Results. We found that in the age structure of measles incidence in AO prevail patients aged from 18 to 29 years old, unvaccinated or lacking vaccination information, unvaccinated children of 1–2 years old and children under 1 year old, not subject to measles vaccination. The main reasons for the lack of vaccination in children with measles under 17 years are medical withdrawal; and among adults — insufficient vaccination of people under 35 years and the absence of vaccination in people over 35 years. The main reasons for the incidence of measles among vaccinated children and adults is the violations of vaccination, inaccuracy of official measles vaccination data, which is confirmed by serological monitoring, indicating a decrease in the seropositive individuals among vaccinated persons. The presence of measles foci and the spread of infection can be explained by nosocomial outbreaks, spread of measles in the organized groups as a result of untimely identification and isolation of patients. Measles in children and adults of different age groups, both vaccinated and unvaccinated, occurred typically with a predominance of moderate form. The Filatov — Koplik symptom, despite its detection in only 54% of patients, remains the main sign for the diagnosis of measles in the catarrhal period of the disease, and pigmentation is a sign of the past illness.

Key words: children, adults, measles, epidemiology, incidence, clinical picture.

For citation: Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and epidemiological characteristics of measles in the Astrakhan region in 2013–2019. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 86–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-86-93

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7764-0995

e-mail: Xarchenkoga@mail.ru

Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4066-2431

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

В настоящее время корь регистрируется в 47 из 53 стран Европейского региона, и поставленная ВОЗ задача по элиминации кори в Европейских странах оказалась невыполненной [1–3]. В Российской Федерации после достигнутого успеха критической элиминации кори в 2007–2010 гг. наблюдался рост заболеваемости в 2011–2014 гг. с прогрессивным увеличением числа заболевших: 628 больных корью

в 2011 г., 2130 — в 2012 г., 2339 — в 2013 г. Интенсивный показатель на 100 тыс. населения составлял в эти годы 0,44–1,6 [3–5].

Рост заболеваемости отмечался на фоне высокого охвата прививками против кори населения страны. Число вакцинированных детей в возрасте 1 года и ревакцинированных в 6 лет в 2011–2014 гг. было больше 97%. По данным официальной статистики, взрослое население России в возрасте от 18 до 35 лет было вакцинировано на 97–99%, а число ревакцинированных составляло 90%, что служит критерием элиминации кори [6, 7]. Более детальный анализ иммунной прослойки свидетельствовал, что практически в каждом регионе имелись населенные пункты, где число вакцинированных детей и взрослых от кори достигало 93–94%, а ревакцинированных от 14,9 до 70%, что способствовало увеличению числа восприимчивого к кори населения и служило основной причиной роста заболеваемости корью в эти годы [3, 8, 9]. Максимальное число случаев кори в 2013–2014 гг. регистрировалось в Москве, Московской области и в ряде территорий Ростовского регионального центра: Ростовская, Волгоградская область, Ставропольский и Краснодарский края, Республика Дагестан, Астраханская область (АО), в которой в 2013–2014 гг. было зарегистрировано 578 случаев кори [5, 10].

В первом квартале 2019 г. в Российской Федерации ноблюдалось 872 случая кори. В АО за указанный период зарегистрировано 56 случаев этой инфекции. Можно считать, что эпидемическая ситуация повторяется спустя 5 лет (после 2013 г.), что свидетельствует о накоплении достаточного числа лиц, восприимчивых к кори, и обуславливает рост заболеваемости в настоящее время.

Цель исследования: установить клинико-эпидемиологические особенности кори в Астраханской области в период с января 2013 г. по апрель 2019 г.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 663 случаев кори, подтвержденных обнаружением специфических антител класса IgM методом иммуно-ферментного анализа (ИФА), за период с января 2013 г. по апрель 2019 г. Источниками информации служили истории болезни пациентов, лечившихся в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» (Астрахань), амбулаторные карты больных корью за этот период, «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Управления Роспотребнадзора по Астраханской области».

Этическая экспертиза. Заключение этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

Результаты

В 2013 г. в АО было зарегистрировано 214 случаев кори в 10 из 13 административных территорий, а заболеваемость корью по сравнению с предыдущими годами увеличилась в 4,5 раза. Высокая заболеваемость отмечалась в Астрахани — 166 случаев (77,6% от общего числа) и 3 в сельских районах: Приволжском — 18 (8,4%) случаев, Володарском — 11 (5,1%), Наримановском — 9 (4,2%). Заболеваемость в этих районах составляла соответственно 43,69, 22,19 и 20,52; в Астрахани — 33,02 на 100 тыс. населения.

Среди случаев заболевания корью в 2013 г. 119 (55,6%) приходилось на взрослое население и 95

Таблица 1. Заболеваемость корью в Астраханской области с января 2013 г. по апрель 2019 г. (в абсолютных цифрах)
Table 1. Measles incidence in the Astrakhan region since January 2013. by April 2019 (in absolute figures)

Показатель	Год						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Общее число больных корью:	214	364	12		6	11	56
взрослые	119	215	3		5	5	23
дети	95	149	9		1	6	33
дети в возрасте							
до 1 года	28	63	1				13
1–2 года	36	50	Нет	Заболевших нет	Нет	2	10
3–14 лет	17	25	8		1	4	10
15–17 лет	14	11	Нет		Нет	Нет	Нет
Общее число непривитых или не имеющих сведений о прививках против кори:	108	190	10		5	7	45
взрослые	41	90	2		4	3	19
дети	67	100	8		1	4	26

(44,4%) — на детей (табл. 1). Самые высокая заболеваемость отмечалась в возрастной группе 18–19 лет — 95,2 и 20–29 лет — 47,1 на 100 тыс. населения этих возрастных групп.

В возрастной структуре заболевших корью детей (см. табл. 1) преобладали дети до 1 года — 28 (29,5% от общего числа заболевших детей) и 1–2 лет — 36 (37,9%). Среди детей 3–6 лет зарегистрировано 10 (10,5%) случаев кори, 7–14 лет — 7 (7,4%) и 15–17 лет — 14 (14,7%) (см. табл. 1). Заболеваемость на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет составляла 43,2.

Среди заболевших корью 95 детей в возрасте до 17 лет не были привиты против кори 67 (70,5%). Причинами отсутствия вакцинации служили медицинские отводы — в 16 (23,9%) случаях, отказ от иммунизации — в 3 (4,5%), мигрирующее детское население — в 20 (29,8%), возраст детей до 1 года — в 28 (41,8%). Приведенные данные позволяют считать, что корью чаще болели дети младше 1 года, не подлежавшие прививкам, заражение которых корью происходило в лечебных учреждениях или семейных очагах, и дети в возрасте от 1 до 2 лет. Реже болели дети других возрастных групп, не привитые против кори по медицинским отводам, а также представители мигрирующего детского населения, не имеющие сведений о вакцинации против кори. Доля заболевших привитых против кори детей составляла 29,5% (28 случаев), что подтверждает профилактическую эффективность вакцинации. Следует отметить, что медицинские отводы у детей значительно преобладали над отказами от прививок.

Из 119 заболевших корью взрослых не был привит или не имел сведений о прививках 41 (34,5%) человек, в том числе в связи с отказом от вакцинации — 2 (4,9%), прибывшие из других регионов — 16 (39%), не охваченные вакцинацией — 11 (26,8%), лица старше 35 лет — 12 (29,3%). В то же время 78 (65,5%) заболевших взрослых

были вакцинированы и ревакцинированы против кори, что может свидетельствовать о возможности снижения поствакцинального иммунитета в группе лиц в возрасте от 18 до 29 лет и старше, следствием чего является поддержание эпидемического процесса кори в регионе взрослым населением. По результатам исследования крови (методом ИФА) у непривитых подростков и взрослых, заболевших корью, содержание специфических антител к вирусу кори класса IgM было достоверно выше $1,4 \pm 0,18$ ед/мл, чем у привитых против кори — $0,8 \pm 0,1$ ед/мл ($p < 0,05$) при положительном значении тест-системы $> 0,12$ ед/мл. Результаты ИФА, полученные в динамике болезни, характеризовались нарастанием титра низкоавидных специфических антител класса IgG у непривитых против кори и высокоавидных антител класса IgG у привитых, что может свидетельствовать о различиях формирования постинфекционного иммунитета и его напряженности у непривитых и привитых против кори лиц.

В 2013 г. было зарегистрировано 6 внутрибольничных вспышек с общим числом заболевших корью 19 человек (13 детей, 6 медицинских работников). Из 6 вспышек 4 возникли в инфекционном стационаре с общим числом заболевших 13 человек, одна — в соматическом стационаре с числом заболевших 5 человек и 1 случай заражения произошел при посещении ребенком поликлиники. В этот же период было зарегистрировано 17 заносов коревой инфекции в организованные коллективы: 3 в дошкольные, 3 в школьные учреждения, 8 в высшие и средние учебные заведения. В 3 учебных заведениях было установлено 4 заноса кори с распространением инфекции и общим числом заболевших 43 (40 обучающихся, 3 преподавателя). За период вспышки 2013 г. зарегистрировано 134 очога кори, преимущественно без распространения инфекции — 110 (82,1%; табл. 2).

Таблица 2. Число внутрибольничных очагов, вспышек, заносов кори в организованные коллективы в Астраханской области за период с января 2013 г. по апрель 2019 г. (в абсолютных цифрах)

Table 2. The number of nosocomial foci, outbreaks, measles drifts in organized groups in the Astrakhan region for the period from January 2013. until April 2019. (in absolute numbers)

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число внутрибольничных вспышек кори	6	16	Нет	Нет	Нет	Нет	1
Число заболевших корью	19	39	Нет	Нет	Нет	Нет	4
Число очагов кори:	134	263	12	Нет	6	11	48
с распространением инфекции	24	57	Нет	Нет	Нет	Нет	2
без распространения инфекции	110	206	12	Нет	6	11	46
Число заносов кори в организованные коллективы:	7	13	5	Нет	Нет	2	1
с распространением инфекции	4	4	Нет	Нет	Нет	Нет	1
без распространения инфекции	13	9	5	Нет	Нет	2	Нет

Заболеемость корью в январе 2013 г. была обусловлена циркуляцией вируса, принадлежащего к группе штаммов генотипа D4, в сентябре–декабре, когда было зарегистрировано 211 (98,6%) случаев кори, – штаммом генотипа D8.

Вспышка кори 2013 г. в АО протекала при уровне иммунной прослойки против кори у детей в возрасте 1 года 97,6% и ревакцинации в возрасте 6 лет – 98,4%, а у взрослых 97,9%, что свидетельствовало о высоком уровне охвата прививками против кори всех возрастных групп населения. Вместе с тем мониторинг коллективного иммунитета на наличие специфических антител к вирусу кори в индикаторных группах населения в 2013 г. показал высокий уровень серонегативных лиц: 116 (15,7%) из 739 обследованных. Удельный вес серопозитивных лиц в возрастных группах 3–4 года и 23–35 лет составлял 97 и 94,1% и соответствовал критерию, рекомендованному ВОЗ. В возрастных группах 9–10 лет и 16–17 лет удельный вес серопозитивных лиц составлял 84 и 66,5% («Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях Управления Роспотребнадзора по АО»). Возможными причинами сокращения числа серопозитивных лиц в приведенных группах детей могут быть нарушения требований по проведению профилактических прививок против кори, снижение поствакцинального иммунитета, недостоверность информации о состоянии иммунной прослойки как у детей, так и у взрослых. Основанием для этих предположений служит рост заболеваемости корью в АО в 2014 г., когда было зарегистрировано 364 случая кори в 9 из 13 административных территорий. Высокая заболеваемость корью, как и в 2013 г., регистрировались в Астрахани (275, или 75,5% случаев от их общего числа) и 2 сельских районах: Приволжском – 32 (8,8%) случая, Наримановском – 31 (8,5%) случаев. Соответственно на этих территориях выявлена и наиболее высокая заболеваемость: в Приволжском районе – 77,67, Наримановском районе – 70,67, г. Астрахани – 54,7 на 100 тыс. населения, что значительно превышало заболеваемость 2013 г. в этих муниципальных образованиях.

Среди всех случаев 215 заболевших (59,1%) приходилось на взрослое население (в 2013 – 55,6%) и 149 (40,9%) – на детей (в 2013 – 44,4%). Как и в предыдущий год, самая высокая заболеваемость среди взрослых отмечалась в возрастной группе 20–29 лет – 99,4 на 100 тыс. этой возрастной группы (в 2013 – 47,1 на 100 тыс.).

Заболеемость на 100 тыс. детей младше 17 лет составляла 67,74 (в 2013 – 43,19). На долю детей в возрасте младше 1 года приходилось 63 (42,3%) от общего числа заболевших детей, в возрасте 1–2 лет – 50 (33,5%), 3–6 лет – 13 (8,7%), 7–14 лет – 12 (8,1%) и 15–17 лет – 11 (7,4%). Как и в 2013 г., максимальное число случаев кори регистрировалось у детей младше

1 года и в возрасте 1–2 лет (см. табл.1). Высокая заболеваемость корью детей младше 2 лет в ряде субъектов Российской Федерации фиксируется и другими исследованиями [11, 12].

Среди 149 заболевших в возрасте младше 17 лет не были привиты против кори 100 (67,1%) детей (в 2013 г. – 70,5%), в том числе в связи с медицинскими отводами – 12 (12%), с отказом от иммунизации – 8 (8%), прибывшие из других регионов – 17 (17%), дети младше 1 года – 63 (63%). Среди заболевших 215 (59,1% от общего числа больных) взрослых не были привиты или не имели сведений о прививках 90 (41,9%) человек (в 2013 г. – 34,5%), из них прибывшие из других регионов – 6 (6,7%), не имевшие сведений о прививках – 52 (57,8%), старше 35 лет – 30 (33,3%), отказавшиеся от вакцинации – 2 (2,2%).

В 2014 г. в АО было зарегистрировано 16 внутрибольничных вспышек с общим числом заболевших 39, в том числе детей – 26 (до 1 года – 15), взрослых – 13, в том числе матерей больных детей – 10. Все случаи внутрибольничного инфицирования регистрировались в областной инфекционной клинической больнице. Было зафиксировано 13 очагов кори в организованных коллективах (в 4 школах, 4 дошкольных учреждениях, 4 высших и средних учебных заведениях, школе-интернате) с общим числом заболевших корью 17, в том числе обучающихся – 16 человек, воспитателей – 1. В 4 учебных заведениях отмечено распространение инфекции. Внутрибольничные вспышки кори, а также наличие очагов с распространением кори на протяжении последних лет служат одной из причин роста заболеваемости, что подтверждается результатами и других исследований [5, 13–15].

За время вспышки кори в 2014 г. в АО было зарегистрировано 263 очага, из которых 206 (78,3%) – без распространения инфекции; в 2013 г. таковые составляли 82,1% (см. табл. 2). Заболеваемость корью в 2014 г. была обусловлена циркуляцией вируса, принадлежавшего к группе штаммов генотипа D8.

В 2015 г. отмечалось снижение заболеваемости корью в Российской Федерации в 5,7 раза по сравнению с аналогичным периодом 2014 г.; заболеваемость снизилась до 0,57 на 100 тыс. населения, но спорадические случаи продолжали регистрироваться в 47 субъектах страны. В АО в 2015 г. было зарегистрировано 12 случаев кори, в том числе у 9 детей и 3 взрослых с общим показателем заболеваемости 1,2 на 100 тыс. населения, а у детей младше 17 лет – 4,09 на 100 тыс. этой возрастной группы. Из 9 заболевших корью детей 8 были в возрасте старше 1 года (от 3 до 14 лет), не привитые или не имеющие сведений о прививках. Средний возраст заболевших корью взрослых составлял 27,2±7,9 года. В 10 из 12 случаев инфицирование корью произошло на территории АО, в 2 случаях имелся

завоз инфекции из Чеченской Республики. В очагах коревой инфекции подлежали прививкам 215 контактных лиц, было привито по эпидемическим показаниям 145 (67,4%) в том числе 48 (33,1%) детей и 97 (66,9%) взрослых.

В 2016 г. зарегистрированных случаев кори в АО не было. Положительная тенденция по заболеваемости корью сохранялась в России и в 2017 г. Она снизилась до 0,5 на 100 тыс. населения. Число субъектов, в которых регистрировались единичные случаи кори, уменьшилось с 47 в 2015 г. до 31 в 2017 г. В АО в 2017 г. заболели корью 6 человек (5 взрослых и 1 ребенок), а заболеваемость незначительно превышала средний уровень по стране и составляла 0,6 на 100 тыс. населения.

Динамика заболеваемости корью в АО в 2018 г. была отрицательной. Заболели 11 человек, в том числе 6 детей. Заболеваемость на 100 тыс. населения увеличилась в 2 раза по сравнению с 2017 г. а заболеваемость детей младше 14 лет увеличилась до 3,46 на 100 тыс. населения этой возрастной группы (в 6 раз по сравнению с 2017 г.).

Следует отметить, что за последние годы доля серопозитивных к кори лиц во всех индикаторных группах населения в целом по стране находилась в интервале от 92,4% среди детей младше 4 лет до 87% во всех остальных возрастных группах, включая взрослых [3]. Тенденция к снижению доли серопозитивных лиц, как среди детей, так и взрослых отмечалась и в АО, следствием чего может являться рост заболеваемости корью в регионе в 2019 г. Общее число заболевших корью за январь – апрель 2019 г. составило 56, из которых 33 (59%) – дети и 23 (41%) – взрослые. Как и в 2013–2014 гг. максимальное число заболевших корью детей регистрировалось в возрастных группах до 1 года – 13 (39,4% от общего числа заболевших детей) и 1–2 лет – 10 (33,3%). Инфицирование детей этих возрастных групп произошло в результате внутрибольничной вспышки и заноса кори в закрытое детское учреждение. Доля детей в возрасте от 3 до 14 лет составляла 33,3% (10 случаев). Из 33 заболевших 13 (39,4%) детей не подлежали вакцинации по возрасту, у 7 (21%) вакцинация не проводилась по медицинским показаниям, у 10 (33,3%) отсутствовали сведения о прививках против кори. Трое заболевших корью детей были вакцинированы и ревакцинированы в соответствии с календарем прививок. Средний возраст заболевших корью взрослых составлял $28,6 \pm 7,9$ года. Не имели сведений о прививках против кори или не были охвачены вакцинацией 16 (69,6%) из 23 заболевших корью взрослых.

Из 293 заболевших детей (за период исследования) контакт с больным корью был установлен у 246 (84%). Корь у детей всех возрастных групп как привитых, так и непривитых, протекала типично. Средняя продолжительность инкубационного периода составляла

$14,3 \pm 1,8$ дня. Легкая степень тяжести отмечалась у 58 (19,8%), средняя – у 206 (70,3%), тяжелая – у 29 (9,9%) заболевших. Продолжительность катарального периода находилась в интервале от $3,5 \pm 0,6$ дня при легкой форме до $4,9 \pm 0,7$ дня при тяжелой форме болезни. Основными симптомами катарального периода кори были лихорадка, гиперемия слизистых оболочек полости рта, ротоглотки и конъюнктивы глаз. У 154 (52,5%) больных отмечались проявления ларингита в виде грубого лающего кашля, осиплости голоса, который чаще встречался при тяжелой форме кори у 21 (72,4%) пациента. Характерный признак катарального периода кори – пятна Филатова–Коплика определялись у 154 (55,2%) больных, чаще при среднетяжелой форме – у 64% и только у 20,7% пациентов при легкой форме болезни. Коровая энантема на слизистых оболочках мягкого неба выявлена в 73 (25%) случаев. У 58 (19,8%) больных при поступлении отмечалась дисфункция кишечника в виде секреторной диареи с частотой стула $5,8 \pm 1,8$ раза и продолжительностью $4,2 \pm 1,5$ дня.

Период высыпания характеризовался максимально выраженным катаральным синдромом, симптомами интоксикации и экзантемой пятнисто-папулезного характера, с четко выраженной последовательностью высыпания в течение 3 дней (лицо, шея, верхняя часть туловища, затем вся поверхность туловища и проксимальные отделы рук, затем нижние конечности) со склонностью к сливанию на лице и туловище. Период пигментации протекал типично и отмечался у 231 (78,8%) из 293 больных, отсутствуя у 42 (72,4%) из 58 больных легкой формой и у 20 (9,7%) больных корью средней тяжести. Сыпь разрешалась в том же порядке, как появлялась и заканчивалась отрубевидным шелушением кожи у 87 (29,7%) из 293 больных. Гладкое течение кори отмечалось у 233 (80%) пациентов. Причиной негладкого течения служили бронхит у 24 (8,2%), пневмония у 9 (3%), обострение сопутствующих соматических заболеваний у 14 (4,8%), инфекции мочевыводящих путей у 7 (2,4%), стоматиты у 4 (1,4%), отиты у 2 (0,7%) детей. Осложнения протекали благоприятно и закончились выздоровлением.

Приводим собственные клинические наблюдения кори у детей и взрослых, представляющие интерес с клинической точки зрения.

Клинический случай №1. Ребенок С., возраст 10 мес. Заболел 28.05.19: повысилась температура тела до $39,5^{\circ}\text{C}$, отмечались кашель, насморк, конъюнктивит. Лечили амбулаторно (базисная терапия ОРВИ, виферон в свечах). Лихорадка сохранялась, катаральные явления нарастали. 30.05.19 на лице появилась необильная сыпь. 31.05.19 ребенок направлен на стационарное лечение с диагнозом ОРВИ средней степени тяжести. Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными не установлен.

При осмотре в приемном отделении Областной инфекционной клинической больницы Астрахани: температура тела 39 °С, ринит, конъюнктивит, гиперемия ротоглотки, слизистой оболочки полости рта. На лице, туловище обильная сыпь пятнисто-папулезного характера, на неизменном фоне кожных покровов со склонностью к слиянию, что послужило основанием для постановки клинического диагноза «корь». 1.06.19 сыпь распространилась на нижние конечности. Пигментация на месте сыпи появилась на 4-й день от начала высыпания, последовательность ее развития проходила типично (лицо, туловище, конечности). Общий анализ крови от 31.05.19: гемоглобин 120 г/л, эритроциты $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,9 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 49%, лимфоцитов 42%, моноцитов 9%, СОЭ 14 мм/ч. Результат ИФА крови к вирусу кори от 31.05.19 положительный (антитела класса IgM). Общая продолжительность лихорадки составляла 5 дней, катарального периода – 2, болезни – 9, стационарного лечения – 6 дней. Заключение: корь, типичная среднетяжелая форма, гладкое течение.

Приведенный случай демонстрирует позднюю диагностику болезни (2-й день периода высыпания) при наличии типичных симптомов катарального периода, характерной сыпи с этапностью ее появления, что позволяло уже амбулаторно диагностировать корь и провести в очаге противоэпидемические мероприятия, не допускающие распространения инфекции.

Клинический случай №2. 3.06.19 в приемное отделение Областной инфекционной клинической больницы Астрахани обратились родители ребенка В., возраст 1 год 9 мес. Из анамнеза установлено, что у пациента с 26.05.19 отмечаются кашель, насморк, повышение температуры тела до 38,5 °С. Лечили самостоятельно (жаропонижающие и противокашлевые средства). 31.05.19 сыпь появилась сначала на лице, на следующий день распространилась на туловище, а на 3-й день на нижние конечности. За медицинской помощью в поликлинику не обращались. Эпидемиологический анамнез: ребенок из очага кори с распространением инфекции (цыганская община), от кори невакцинирован.

Состояние при осмотре средней тяжести. Температура тела 38 °С. На коже лица, туловища, конечностей сыпь пятнисто-папулезного характера, с началом пигментации на лице. Катаральный синдром (ринит, конъюнктивит, изменения в ротоглотке) в стадии обратного развития. Кашель редкий, влажный. Аускультативно в легких определялись средне- и крупнопузырчатые хрипы в небольшом количестве. Одышки, цианоза нет. Гемодинамика удовлетворительная. Общий анализ крови от 3.06.19: эритроциты $3,93 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты $9,3 \cdot 10^9$ /л: палочкоядерные 4%, сегментоядерные 42%, лимфоциты 46%, моноциты 8%, СОЭ 13 мм/ч. По данным рент-

генограммы очаговых изменений в легких нет. Результат ИФА крови к вирусу кори положительный (антитела класса IgM). Продолжительность катарального периода 5 дней, лихорадки – 8, заболевания – 16, стационарного лечения – 7 дней. Заключение: корь, типичная, средней тяжести. Бронхит.

В клиническом примере прослеживаются основные причины заболеваемости корью детей в настоящее время – отсутствие вакцинации у ребенка старше 1 года, поздняя диагностика, изоляция больного, проведение противоэпидемических мероприятий в очаге и, как следствие, формирование очага с распространением кори.

Клинический случай №3. Больной А., 21 год, студент. Заболел 20.01.13: появились слабость, насморк, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,8 °С. 29.01.13 температура тела повысилась до 39,8 °С, присоединились головная боль, рвота. 30.01.13 появилась сыпь на лице, которая в течение первых суток распространилась на туловище. При осмотре в приемном отделении Областной инфекционной клинической больницы Астрахани 30.01.13 состояние больного расценено как тяжелое. Заторможенный. Температура тела 39 °С. Гнойный конъюнктивит. В зеве диффузная гиперемия слизистых оболочек. На слизистой оболочки щек пятна Филатова–Коплика. На лице, туловище сыпь пятнисто-папулезного характера с геморрагическим компонентом. Пальпируются увеличенные до 0,5–1 см лимфатические узлы шейной и подмышечной групп. Число дыханий 18 в 1 мин. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Пульс 88 в 1 мин удовлетворительных качеств. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Печень, селезенка не пальпируются. При осмотре на следующий день сыпь спустилась на нижние конечности, сохранялась фебрильная лихорадка. На 6-й день с момента появления сыпь начала разрешаться пигментацией, в той же последовательности как появлялась, с последующим отрубевидным шелушением. Диагноз кори был подтвержден обнаружением специфических антител класса IgM методом ИФА.

В клиническом примере отражен ряд особенностей кори у взрослых больных: большая продолжительность катарального периода, нарушение этапности высыпания, наличие сыпи геморрагического характера, увеличение лимфатических узлов, сохранение пятен Филатова–Коплика до 2–3-го дня высыпания, большая выраженность и длительность интоксикации.

Выводы

1. В возрастной структуре заболеваемости корью в АО превалирует население в возрасте от 18 до 29 лет, невакцинированное или не имеющее сведений о прививках (43%), дети в возрасте 1–2 лет

(33% от общего числа заболевших корью детей), не привитые против кори, и дети первого года жизни (36%), не подлежащие вакцинации.

2. Основными причинами отсутствия вакцинации у детей в возрасте от 1 до 17 лет, заболевших корью, служат медицинские отводы (14%), отказ от прививки (5%), отсутствие сведений о вакцинации у прибывающих из других регионов (16%), а у взрослого населения — отсутствие сведений о прививках у приезжающих из других регионов (23,5%), отсутствие вакцинации у лиц старше 35 лет (13%), отказ от вакцинации (1,5%) и др.

3. В общей сумме очаги кори с 1 случаем заболевания составляют 82,5%. Причинами наличия очагов кори с распространением инфекции являются внутрибольничные вспышки, заносы кори в организованные коллективы как следствие несвоевременного выявления и изоляции больных.

4. Причинами заболевания привитых против кори детей и взрослых могут служить нарушения

правил транспортировки и хранения вакцины, правил иммунизации, недостоверность официальных данных о вакцинации против кори

5. Регистрация заболеваемости корью у лиц в возрастной группе от 18 до 29 лет, вакцинированных и ревакцинированных против кори, может быть связана с резким снижением постпрививочного иммунитета, в связи с чем следует рассмотреть вопрос о необходимости дополнительных ревакцинаций против кори через каждые 10 лет после последней ревакцинации, что в сочетании с плановой двукратной иммунизацией против кори детей (95%), взрослого населения в возрасте от 18 до 35 лет (90%), серологическим контролем иммунитета у привитых будет способствовать элиминации кори. Большое эпидемиологическое значение по снижению заболеваемости имеют также своевременное выявление и изоляция больных корью, исключение заноса кори в организованные детские коллективы, недопущение внутрибольничных вспышек болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Levin A., Babigumira J.B., Burgess C., Garrison L.P., Bauch C.T., Braka F. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. *J Infect Dis* 2011; 204: 98–106. DOI: 10.1093/infdis/jir132
2. Moss W.J., Griffin D.E. Measles. *Lancet* 2012; 14(379): 153–164. DOI: 10.1016/S01406736(11)60276-6
3. Липатов Д.А. Анализ заболеваемости корью в Российской Федерации в 2016 году и основные направления деятельности по ее профилактике. *Медстатистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения* 2017; 9: 21–25. [Lipatov D.A. Analysis of measles incidence in the Russian Federation in 2016 and the main activities for its prevention. *Medstatistika i orgmetodrabota v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya* 2017; 9: 21–25. (in Russ.)]
4. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. Санитарно-эпидемиологическое благополучие детского населения Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология* 2013; 2: 10–18. [Onishchenko G.G., Ezhlova E.B., Mel'nikova A.A. Sanitary and epidemiological welfare of children of the Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2013; 2: 10–18. (in Russ.)]
5. Мазанкова Л.Н., Беляева Н.М., Горбунов С.Г., Нестерина И.Ф. Корь у детей и взрослых на этапе элиминации. М.: МЕДпресс-информ, 2017; 69. [Mazankova L.N., Belyaeva N.M., Gorbunov S.G., Nesterina I.F. Measles in children and adults at the stage of elimination. Moscow: Medpress-inform, 2017; 69. (in Russ.)]
6. Цвиркун О.В., Тихонов Н.Т., Ющенко Г.В., Герасимова А.Г. Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; 2(8): 80–87. [Tsvirkun O.V., Tikhonov N.T., Yushchenko G.V., Gerasimova A.G. Epidemic process of measles in different periods of its vaccination. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2015; 2(8): 80–87. (in Russ.)]
7. Keegan R., Dabbagh A., Strebel P.M., Cochi S.L. Comparing measles with previous seradication programs: enabling and constraining factors. *J Infect Dis* 2011; 204: 54–61. DOI: 10.1093/infdis/jir201
8. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Цвиркун О.В., Ежлова Е.Б., Шульга С.В., Мамаева Т.А., Тураева Н.В. Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции. *Педиатрия* 2013; 93(1): 9–14. [Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Tsvirkun O.V., Ezhlova E.B., Shulga S.V., Mamaeva T.A., Turaeva N.V. reasons for the rise in the incidence of measles in Russia in the period of elimination of the infection. *Pediatriya* 2013; 93(1): 9–14. (in Russ.)]
9. Аleshkin В.А., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г. Проблемы на пути достижения элиминации кори в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2016; 5: 29–34. [Aleshkin V.A., Tikhonova N.T., Gerasimova A.G. Problems on the way to achieve elimination of measles in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii* 2016; 5: 29–34. (in Russ.)]
10. Лыткина И.Н., Запольских А.М. Современные особенности эпидемиологии коревой инфекции в условиях мегаполиса. *Педиатрия* 2013; 1: 15–17. [Lytkina I.N., Zapolskikh M.A. Modern features of epidemiology of measles in the metropolis. *Pediatriya* 2013; 1: 15–17. (in Russ.)]
11. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Тураева Н.В., Пименова А.С. Структура заболевших корью в период элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2012; 2(63): 21–25. [Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T., Turaeva N.V., Pimenova A.S. The Structure of cases of measles in the period of elimination. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2012; 2(63): 21–25. (in Russ.)]
12. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Булина О.В., Павлова Е.Б., Назарова А.Н., Леоничева О.А., Тимофеева Е.В. Корь у детей раннего возраста. *Детские инфекции* 2015; 2: 52–58. [Timchenko V.N., Chernova T.M., Bulina O.V., Pavlova E.B., Nazarova A.N., Leonicheva O.A., Timofeeva E.V. Measles in children of early age. *Detskie infektsii* 2015; 2: 52–58. (in Russ.)]
13. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т. Характеристика очаговости в период элиминации кори. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2008; 5 (42): 27–30. [Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T. Characteristics of foci in the period of elimination of measles. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2008; 5(42): 27–30. (in Russ.)]

14. Сисин Е.Н. Внутрибольничная корь. Сестринское дело 2013; 8: 47–48. [Sisin E.N. Nosocomial measles. Sestrinskoe delo 2013; 8: 47–48. (in Russ.)]
15. Тимченко В.Н., Каплина Т.А. Бунина О.В., Леонтьева О.А., Хакизimana Е.В., Тимофеева Е.В. Актуальные

проблемы коревой инфекции. Педиатр 2017; 3 (8): 120–129. [Timchenko V.N., Kaplina T.A. Bunina O.V., Leont'eva O.A., Hakizimana E.V., Timofeeva E.V. Current problems of measles infection. Pediatr 2017; 3 (8): 120–129. (in Russ.)]

Поступила: 05.06.19

Received on: 2019.06.05

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.

Роль педиатра в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей

М.Ю. Рыков¹, О.А. Манерова¹, И.А. Турабов², В.В. Козлов¹, В.А. Решетников¹¹ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children

M.Yu. Rykov¹, O.A. Manerova¹, I.A. Turabov², V.V. Kozlov¹, V.A. Reshetnikov¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Злокачественные новообразования во всем мире лидируют в структуре смертности детей, уступая лишь внешним причинам, при этом большинство пациентов выявляются на распространенных стадиях. Это определяет особую актуальность выработки новых подходов, направленных на усиление роли участковых педиатров в улучшении ранней диагностики злокачественных новообразований у детей.

Материал и методы. В медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику участковых педиатров в 2016 г. введен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу». В рамках оценки эффективности «Алгоритма» проведено сравнение двух групп пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями: 1-я группа — 49 пациентов, получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента); 2-я группа — 51 пациент, получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг.

Результаты. Среднее время дожития в группе 2016–2018 гг. статистически значимо увеличилось по сравнению с временем дожития пациентов, получавших лечение в 2011–2015 гг. и составило $30,3 \pm 1,57$ мес против $25,04 \pm 2,05$ мес ($p=0,045$). Сократились следующие временные параметры: от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза с 9,0 до 7,0 дня; от верификации диагноза до начала специализированного лечения — с 12,0 до 8,0 дня; от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу — с 11,0 до 2,0 дня; от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения — с 23,0 до 9,0 дня.

Заключение. В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения «Алгоритма» и целесообразность его внедрения в медицинских организациях других субъектов.

Ключевые слова: дети, онкология, злокачественные новообразования, ранняя выявляемость.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Роль педиатра в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 94–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99

Malignant neoplasms prevail in the structure of mortality in children all over the world, while most patients are diagnosed at the common stages; the second place is taken by external causes. It determines a particular relevance of developing new approaches to strengthen the role of district pediatricians in the early diagnosis of malignant neoplasms in children.

Material and methods. The Algorithm for determining the appropriateness of referring a patient to a pediatric oncologist was introduced in the medical organizations of the Arkhangelsk region in 2016. To evaluate the effectiveness of the Algorithm, we compared two groups of patients with histologically verified solid malignant neoplasms: Group 1: 49 patients who received medical care in the Arkhangelsk region in 2011–2015 (prior to the experiment); Group 2: 51 patients who received medical care in the Department of Pediatric Oncology of the Arkhangelsk region in 2016–2018.

Results. The average survival time was significantly increased in Group 2016–2018 (30.3 ± 1.57 months) as compared with the survival time of patients receiving treatment in 2011–2015 (25.04 ± 2.05 months) ($p=0.045$). The following time parameters were reduced: from the moment of contacting the pediatric oncologist to the verification of the diagnosis — from 9.0 to 7.0 days; from verification of the diagnosis to the start of specialized treatment — from 12.0 to 8.0 days; from the moment of contacting the local pediatrician to the referral to the pediatric oncologist — from 11.0 to 2.0 days; from the moment of contacting the local pediatrician to the start of specialized treatment — from 23.0 to 9.0 days.

Conclusion: The organizational experiment confirmed the effectiveness of the Algorithm and the expediency of its implementation in the medical organizations.

Key words: children, oncology, malignant neoplasms, early detection.

For citation: Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(1): 94–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99

На современном этапе развития здравоохранения особенно актуальны проблемы детской онкологии, поскольку злокачественные новообразования во всем мире лидируют в структуре смертности детей, уступая лишь внешним причинам [1–4]. За последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, большая часть из которых

выявляется на распространенных стадиях [5]. Это определяет особую актуальность выработки новых подходов, направленных на усиление роли участковых педиатров, которые составляют так называемый нулевой уровень в организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, в повышении ранней диагностики злокачественных новообразований у детей.

Материалы и методы исследования

В медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу». «Алгоритм» представляет собой анкету из 20 вопросов. Подробная информация об анкете представлена в предыдущей статье [6].

Кроме того, в клиническую практику онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» в 2017 г. внедрена электронная база данных с системой поддержки принятия врачебных решений, что позволило получить достоверные статистические данные, а также проследить судьбу пациентов от момента верификации диагноза на протяжении их дальнейшей жизни. База данных была дополнена сведениями о пациентах, получавших лечение в 2015–2016 гг., что дало возможность оценить проведенные этапы диагностики и лечения. В рамках оценки эффективности «Алгоритма» проведено сравнение двух групп пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями: 1-я группа — 49 пациентов, получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента); 2-я группа — 51 пациент, получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг.

В рамках организационного эксперимента проанализировано 249 медицинских карт стационарного больного пациентов 1-й группы и 357 — 2-й.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., 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

119435 г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

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

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов групп наблюдения по стадиям заболеваний

Table 1. Comparative characteristics of patients of the observation groups by stages of the disease

Стадии	Группа наблюдения	
	2011–2015 гг. (n=49)	2016–2018 гг. (n=51)
I, II — локализованные	29 (59,2%)	37 (72,5%)
III, IV — генерализованные	20 (40,8%)	14 (27,5%)

Результаты

Среди пациентов 1-й группы 2011–2015 гг. и 2-й группы 2016–2018 гг. преобладали мальчики — 26 (53,1%) и 29 (56,9%) соответственно ($p=0,702$). В каждой из групп наблюдения диапазон возраста пациентов характеризовался значительным разбросом: средний возраст детей в 1-й группе составил 4,2 (1,7; 11,5) года, во 2-й группе — 3,0 (1,2; 11,3) года ($p=0,412$). В обеих группах (табл. 1) преобладали пациенты с локализованными стадиями заболевания ($p=0,158$). Таким образом, по возрасту, полу и стадиям заболеваний в сравниваемых группах статистически значимых различий не было.

В 1-й группе 2011–2015 гг. умерли 20 (40,8%) пациентов, рецидивы развились у 14 (28,6%), нарушение протоколов лечения отмечено у 16 (32,7%), достигли ремиссии 20 (40,8%). Среди пациентов 2-й группы 2016–2018 гг. умерли 11 (21,6%; $p=0,037$ с 1-й группой), рецидивы развились у 11 (21,6%), нарушение протоколов лечения отмечено у 6 (11,8%; $p=0,012$ с 1-й группой), достигли ремиссии 11 (21,6%). С целью оценки эффективности структурно-функциональной модели проводилось сравнение выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования, а также оценивались время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза; время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения; время от верификации диагноза до начала специализированного лечения; время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу; время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения (табл. 2).

При помощи метода Каплана–Мейера произведено сравнение времени дожития 100 пациентов в зависимости от периода лечения: 2011–2015 гг. и 2016–2018 гг. (табл. 3). При этом доля цензурированных случаев (дожитие пациентов до 36 мес после установления диагноза) в 1-й группе 2011–2015 гг. составила 59,2%, во 2-й группе 2016–2018 гг. — 78,4%. Выявлены статистически значимые различия по выживаемости в группах наблюдения. Среднее время дожития (рис. 1) в группе 2016–2018 гг. стати-

стически значимо увеличилось по сравнению с временем дожития пациентов, получавших лечение в 2011–2015 гг. — $30,3 \pm 1,57$ мес против $25,04 \pm 2,05$ мес ($p=0,045$).

Проведена оценка влияния временных факторов на длительность выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования. В качестве предполагаемых предикторов использовались время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза, время от верификации диагноза до начала специализированного лечения, время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения, время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу, время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения. Построение многофакторных моделей влияния временных факторов проводилось отдельно для каждой группы наблюдения (табл. 4). Следует отметить, что показатель «время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения» не имел статистической значимости в обеих моделях, поскольку

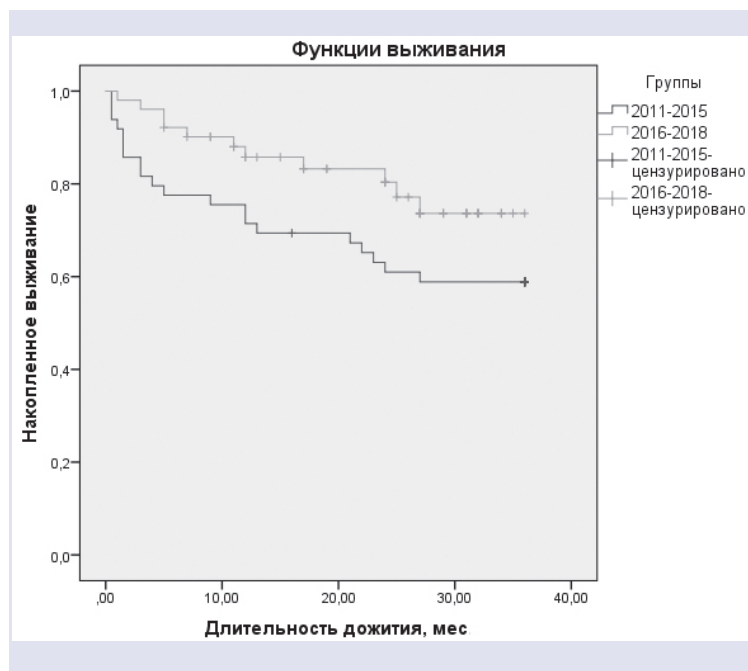


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера оценки функции дожития пациентов в группах наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования в зависимости от периода наблюдения.

Fig. 1. Kaplan–Meier curves for assessing the survival function of patients in observation groups after the diagnosis of malignant tumors depending on the observation period.

Таблица 2. Сравнительная оценка временных параметров этапов, предшествовавших началу лечения в группах наблюдения, мес
Table 2. Comparative assessment of the time parameters of the stages preceding the start of treatment in the observation groups, month

Показатель	Группа наблюдения		p
	2011–2015 гг. (n=49)	2016–2018 гг. (n=51)	
Время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза	9,0 (7,0; 14,0)	7,0 (5,0; 9,0)	<0,001
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения	1,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,55
Время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения	12,0 (8,0; 16,0)	8,0 (6,0; 10,0)	<0,001
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу	11,0 (6,0; 17,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,001
Время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения	23,0 (17,0; 32,0)	9,0 (8,0; 12,0)	<0,001

Таблица 3. Время дожития пациентов в группах наблюдения по методу Каплана–Мейера после установления диагноза злокачественного новообразования в зависимости от периода наблюдения, мес

Table 3. The survival time of patients in the observation groups according to the Kaplan–Meier method after establishing a diagnosis of malignant neoplasm depending on the observation period, month

Группа	Среднее время дожития			p по Бреслау
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
2011–2015 гг.	25,04	2,05	21,02–29,07	0,045
2016–2018 гг.	30,30	1,57	27,23–33,37	
Все	27,68	1,31	25,10–30,25	

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

демонстрировал выраженную автокорреляцию со значимым параметром «время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения», являясь его составной частью.

Обращает внимание, что в модели, описывающей 1-ю группу 2011–2015 гг., статистически значимо влиял на длительность дожития только показатель «время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения» ($p=0,001$). Параметры «время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза», «время от верификации диагноза до начала специализированного лечения», «время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения» вследствие выраженного разброса значений не оказывали статистически значимого влияния на время дожития пациентов после установления диагноза. В регрессионной модели Кокса, описывающей группу пациентов 2016–2018 гг., все аналогичные параметры оказывали статистически значимое влияние на время дожития пациентов.

Для оценки прогностической значимости полученных моделей были построены ROC-кривые (рис. 2). По данным построения ROC-кривой, показатель AUC* для модели 2011–2015 гг. не являлся статистически значимым (табл. 5), соответственно данная модель не имеет прогностической ценности. Для модели 2016–2018 гг. показатель AUC составил $0,725 \pm 0,28$ (95% доверительный интервал – ДИ $0,498–0,952$; $p=0,023$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

* Area Under Curve – площадь под ROC-кривой

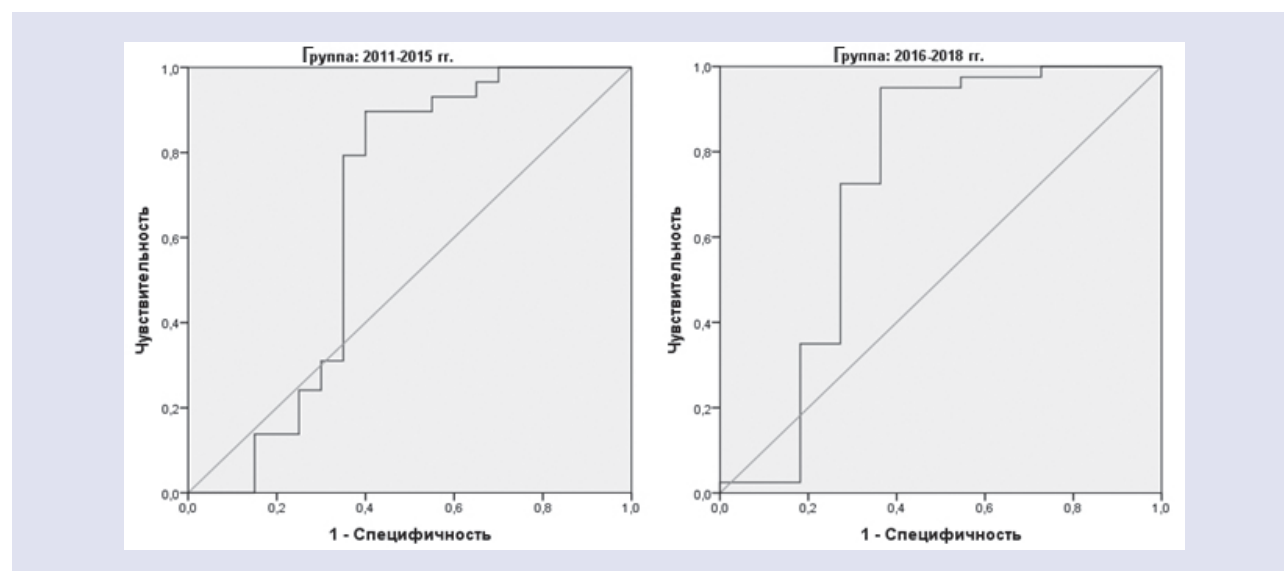


Рис. 2. ROC-кривые регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность дожития пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования (2011–2015 гг. и 2016–2018 гг.).

Fig. 2. ROC curves of Cox regression models for assessing the effect of time factors on patient survival after the diagnosis of malignant neoplasm (2011–2015 and 2016–2018).

Введение «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к детскому онкологу» позволило увеличить выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования (при трехлетнем сроке наблюдения) с $25,04 \pm 2,05$ до $30,3 \pm 1,57$ мес ($p=0,045$). Статистически значимо сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дня ($p<0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения сократилось с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дня ($p<0,001$); время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу – с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дня ($p<0,001$); время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения – с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дня ($p<0,001$). С введением «Алгоритма» перечисленные параметры начали оказывать статистически значимое влияние на время дожития пациентов, что подтверждается построением регрессионных моделей Кокса и оценкой их прогностической значимости по методу ROC-кривых.

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 [7, 8]. Специфика медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями предполагает мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов [7, 9]. Совершенствование системы медицинской помощи требует интеграции клинических и организационных подходов [10].

При этом до настоящего времени врачи первичного звена (участковые педиатры) не играли никакой роли в диагностике злокачественных новообразований у детей. Как результат — доля пациентов,

выявленных активно, составляет лишь 5,2% [1, 5]. Причина изложенного не только в орфанности злокачественных новообразований у детей, но и в атипичности клинической картины, отсутствии характерных клинических признаков [11]. Представленный «Алгоритм» служит первым инструментом, направленным на повышение выявляемости злокачественных новообразований у детей на ранних стадиях.

Заключение

В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения «Алго-

Таблица 4. Переменные регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность дожития пациентов групп наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования

Table 4. Variables of Cox regression models for assessing the effect of time factors on patient survival observation groups after the diagnosis of malignant tumors

Предиктор	β	$\pm m$	χ^2	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Группа 2011–2015 гг.						
Время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза	0,103	0,060	2,942	0,086	1,109	0,985–1,248
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения	0,127	0,074	2,924	0,087	1,136	0,982–1,314
Время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения	0,009	0,040	0,046	0,831	1,009	0,933–1,091
Время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу	0,100	0,039	6,600	0,010	1,106	1,024–1,194
Время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения	0,105	0,031	11,837	0,001	1,111	1,046–1,180
Группа 2016–2018 гг.						
Время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза	3,526	1,505	5,486	0,019	33,991	1,778–649,785
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения	4,692	1,783	6,924	0,009	109,042	3,310–3591,999
Время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения	0,102	0,186	0,300	0,584	1,107	0,770–1,593
Время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу	4,004	1,692	5,601	0,018	54,828	1,990–1510,754
Время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения	–3,660	1,569	5,443	0,020	0,026	0,001–0,557

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5. Определение качества параметров ROC-кривых регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность выживания пациентов групп наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования

Table 5. Evaluation of the parameters of the ROC-curves of Cox regression models for assessing the influence of time factors on the survival time of patients of the observation groups after the diagnosis of malignant tumors

Группа	AUC	Стандартная ошибка AUC ($\pm m$)	p	95% ДИ для AUC
2011–2015 гг.	0,657	0,094	0,064	0,473–0,841
2016–2018 гг.	0,725	0,116	0,023	0,498–0,952

ритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу» как структурно-функциональной

модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю. Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(5): 6–12. [Rykov M.Yu. The national cancer control program: pediatric oncology. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-6-12
2. Cancer in Adolescents and Young Adults. A. Ferrari, K. Albritton, M. Osborn, R. Barr, R. H. Johnson, D. Stark, J. Whelan (eds). 2017; 509.
3. Automated childhood cancer information system [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://accis.iarc.fr> (Дата обращения: 15.01.2019).
4. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017; 5(2): 349–357. [Aksel E.M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. Evraziiskii onkologicheskii zhurnal 2017; 5(2): 349–357. (in Russ.)]
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018; 236. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. A.D. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. (eds). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial «NMIRTs», 2017; 236. (in Russ.)]
6. 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. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 6–12. [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 a pediatric oncologist: results of implementation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(6): 6–12. (in Russ.)] DOI:
7. 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; 11(6): e1001656. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001656
8. Lozano R., Wang H., Foreman K.J., Rajaratnam J.K., Naghavi M. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. Lancet 2011; 378: 1139–1165.
9. 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
10. 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
11. Weaver M.S., Arora R.S., Howard S.C., Salaverria C.E., Liu Y.L., Ribeiro R.C., Lam C.G. A practical approach to reporting treatment abandonment in pediatric chronic conditions. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 565–570. DOI: 10.1002/pbc.25403

Поступила: 05.08.19

Received on: 2019.08.05

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.

Размышления педиатра о вскармливании младенцев

В.Н. Панфилова

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

Pediatrician's thoughts about infant feeding

V.N. Panfilova

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

В статье обсуждаются часто встречающиеся проблемы питания детей первых лет жизни, приводящие к нутриентной недостаточности у младенцев. Высокая частота дефицитов микроэлементов и витаминов в рационе отмечена как у кормящих матерей, так и их детей; она обусловлена недостаточной осведомленностью родителей о правилах вскармливания, введения прикормов и боязнью введения твердой пищи детям, особенно при наличии у последних функциональных желудочно-кишечных расстройств, типичных в этот возрастной период. Данная проблема решается путем выполнения имеющихся клинических рекомендаций по кормлению детей, правил своевременного и безопасного введения прикормов с использованием высококачественных продуктов промышленного производства для обеспечения физиологической потребности ребенка в пищевых ингредиентах при соблюдении психологического комфорта детей и их родителей.

Ключевые слова: дети, первый год жизни, питание, витамины, гиповитаминоз, дефицит микроэлементов, прикорм, специализированные продукты.

Для цитирования: Панфилова В.Н. Размышления педиатра о вскармливании младенцев. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 100–104. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–100–104

This article discusses the common nutritional problems of children in their first years of life, leading to nutritional deficiency in infants. A high frequency of micronutrient and vitamin deficiencies in nutrition is observed in both nursing mothers and their children; it can be explained by a lack of awareness of parents about the rules of feeding, the introduction of complementary foods and the fear of introducing solid food to children, especially if they have typical functional gastrointestinal disorders. This problem is solved by the fulfillment of the available clinical feeding recommendations, the rules for the timely and safe introduction of complementary foods using high-quality industrial products to ensure the physiological needs of the child in food ingredients while observing the psychological comfort of the children and their parents.

Key words: children, first year of life, nutrition, vitamins, hypovitaminosis, microelement deficiency, complementary foods, specialized foods.

For citation: Panfilova V.N. Pediatrician's thoughts about infant feeding. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 100–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–100–104

Рождение ребенка — не только большая радость в семье, но и огромная ответственность, одна из основных составляющих которой — обеспечение ребенка правильным питанием. Педиатрам хорошо известен постулат о важности организации правильного питания в первые 1000 дней жизни ребенка, начиная с внутриутробного этапа до 3 лет, поскольку именно в это время физическое и интеллектуальное развитие ребенка идет наибольшими темпами и дает основу всей последующей жизни человека [1].

Мы располагаем большим количеством регламентирующих качественных документов по питанию детей первых лет жизни, среди которых документы ВОЗ [2], Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) [3], а также российские программы

по питанию детей до 1 года и 1–3 лет [4, 5]. Тем не менее в нашей стране, где нет недостатка питания и количество детей с ожирением сопоставимо с таковым в США, по-прежнему актуальной остается цитата из документа ВОЗ от 2002 г. [2]: «...не более 35% детей грудного возраста вскармливаются исключительно грудью в течение первых 4 мес жизни, прикормы часто назначаются слишком поздно, а продукты прикорма бывают недостаточно питательными...».

Алиментарно-зависимые состояния с дефицитами железа, витамина D, других витаминов и минералов у детей раннего возраста встречаются неоправданно часто. По данным Института питания РАМН, дефицит железа подтверждается у 15–47% детей первых 2 лет жизни. В известном многоцентровом исследовании «РОДНИЧОК» зарегистрирован высокий уровень дефицита и недостаточности витамина D у детей в Российской Федерации — 66,1% в среднем по стране [6, 7]. Давно и хорошо изучена недостаточность обеспеченности йодом среди детей России [8], а также высокая частота гиповитаминозов (данные по витаминам А, Е, группы В) [9]. Подобная ситуация с полидефицитными состояниями по основным витаминам и микро-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Панфилова Виктория Николаевна — д.м.н., доц. кафедры педиатрии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-0681-8279

e-mail: vpanfiloff@mail.ru

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

элементам отмечена и среди кормящих женщин: сочетанный дефицит 3 витаминов и более зарегистрирован у 70–80% обследованных [10].

Причины столь высокой распространенности дефицитных состояний у детей в нашей стране многочисленны и обусловлены как экологическими (например, недостаточная инсоляция северных регионов страны), так и социальными и медицинскими, причинами под которыми подразумевается неадекватное понимание проявлений «неблагополучия» младенцев первых лет жизни, что служит поводом для ограничения питания и назначения трудновыполнимой диеты, осложняющей жизнь молодой семьи. Голодные кормящие женщины и их дети в клинической практике совсем не редкость. В моей практике педиатра-гастроэнтеролога более 60% детей первых 3 лет жизни имеют выраженные клинические проявления белково-энергетической недостаточности, гиповитаминозов и дефицитов минеральных веществ.

Поводом для ограничительного питания зачастую служат распространенные у детей функциональные расстройства пищеварения. Вот одна из типичных ситуаций:

«У дочки 2,5 мес сильнейшие колики по 4–6 ч в день. Кал зеленоватого оттенка, с комочками молока, максимум 1 раз в день. Ничего не помогает. Массаж делаем от колик, выкладываем на животик перед каждым кормлением, пьем линекс уже 20 дней, лактазар перед каждым кормлением с грудным молочком смешиваем и даем. Но при этом ребенок набирает хорошо в весе: набрала с 1-го по 2-й месяц 820 г. Я ем: картофель, кабачок, не часто брокколи, рис, гречку, мясо кролика, индейки, нежирную свинину, чай подслащенный, не пью молоко, не ем сметану, сыры, говядину, мучное, овсянку и все, что содержит глютен. Я похудела, начали выпадать волосы, стали плохими ногти, но это неважно, я очень не хочу, чтобы ребенок страдал от болей в животике, отказываться от грудного вскармливания тоже не хочу. Подскажите, что нам сделать, что попить, чтобы помочь ребенку и поскорее избавить ее от колик?»

Младенческие колики до сих пор остаются непонятными по своему происхождению. Это состояние частое, встречается в среднем по данным исследований у 20% младенцев и традиционно трактуется исключительно как абдоминальная боль, несмотря на недоказанность такого понимания [11]. Длительный надрывный крик ребенка пугает родителей, заставляет их обращаться за медицинской помощью, в том числе экстренной, приводит к эмоциональному истощению родителей, дефициту сна, тревоге и даже появлению негативных чувств по отношению к ребенку [11–13].

Понимая колики как абдоминальную боль, мама начинает корректировать питание ребенка, зачастую

самостоятельно, что обычно приводит к жесткой элиминационной диете с очень ограниченным набором продуктов. Практика показывает, что чаще всего женщины исключают из питания глютен, молоко, овощи и фрукты, красное мясо, оставаясь на 6–8 продуктах (типичный набор продуктов: индейка–курица–гречка–рис–кабачок–брокколи–творог с небольшими вариациями). Усугубляется ситуация отказом кормящей женщины от поливитаминных комплексов, витаминов и минералов из-за боязни усугубить «боли в животике» этими препаратами.

Известно, что безутешный плач малыша может быть обусловлен некоторыми органическими причинами (например, аллергией к белкам коровьего молока, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, острыми хирургическими состояниями, инфекционными и некоторыми соматическими заболеваниями – мочевиная инфекция, менингит, средний отит, травма), но перечисленные причины имеются лишь у 5–10% пациентов [14]. Помнить об этих причинах и исключить их педиатр должен, в чем помогают обновленные в 2016 г., легко выполнимые алгоритмы ESPGHAN, которые содержат 3 основных блока в диагностике ребенка с коликами: исключение симптомов органической патологии, аллергии к белкам коровьего молока и признаков родительского насилия [15].

Другие функциональные желудочно-кишечные расстройства, часто встречающиеся у младенцев (младенческие срыгивания, функциональный запор, дисхезия и диарея) также служат причиной, приводящей к ограничительной диете мамы и задержке введения ребенку твердой пищи. Тревожность матери из-за боязни серьезных болезней у ребенка с перечисленными клиническими проявлениями – повод для многочисленных анализов (копрограмма, бактериологическое исследование кала, анализ кала на углеводы), чаще малоинформативных и неадекватно трактуемых, с последующим применением бесконечной череды пробиотиков, бактериофагов, антибактериальных препаратов.

Ситуация усугубляется нередкими проявлениями пищевой аллергии – чаще всего, разумеется, на белок коровьего молока. Схожесть с клиническими проявлениями функциональных желудочно-кишечных расстройств обуславливает трудности в дифференциальной диагностике, неверие родителей в диагноз пищевой аллергии и опять же вызывает боязнь введения новых продуктов [16–19]. На этом фоне при полном неприятии и непонимании ситуации зачастую мамы отменяют необходимые ребенку витамины (преимущественно витамин D), считая его причиной клинических проявлений.

Еще один типичный пример непонимания ситуации и алиментарных нарушений:

«Моей дочке 8 мес 20 дней, и с рождения у нас проблемы с пищеварением. Сначала это списывали на колики и газики. До 5 мес были запоры до недели

(исключительно грудное вскармливание). Нам назначали Хилак Форте, Нормобакт и Дюфалак. В 1 мес была 2 дня на коже какая-то сыпь, нам поставили аллергию к белкам коровьего молока и мне сказали соблюдать диету, ем гречку, рис, индейку и кролика, сыр, кабачки и брокколи. С 6 мес начала вводить прикорм. Дала овощи (брокколи, цветная капуста), потом кашу, попробовали тыкву, но стул стал жидким. При этом с самого рождения она плохо сосет грудь, прибавка в весе маленькая, сейчас у нас вес 6,1 кг (5%) и рост 65 см (3%). При кормлении извивается, бросает грудь, тужится, краснеет, уходит в плач с истерикой. Приходится кормить во сне. Что нам делать? Какие еще возможны обследования?»

При очной консультации этой девочки помимо низкого ухудшенного физического развития выявлены бледная кожа, признаки рахита, повышенная раздражительность ребенка. В крови снижен уровень железа, ферритина, витамина D, фолиевой кислоты. Анализ мочи, кала — норма. Мать также с выраженным дефицитом массы, витаминов и микроэлементов, очень тревожна, не понимает правил питания при аллергии к белкам коровьего молока.

Какова должна быть тактика педиатра при алиментарно-зависимых ситуациях? Несомненно, прежде всего, полноценное и правильное питание, которое необходимо нормализовать как кормящей ребенка женщине, так и самому малышу.

Так называемая гипоаллергенная диета для кормящей мамы — ошибочна и вредна, поскольку существенно снижается калорийность питания биологической пары мама—ребенок. В «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», принятой в 2009 г. и пересмотренной в 2019 г., указано, что калорийность питания кормящей женщины должна составлять 2700–2650 ккал в сутки для оптимального состава грудного молока. В Программе представлены рекомендуемые нормы потребности в энергии и состава пищи с указанием возможности применения обогащенных витаминизированных соков и напитков (рекомендованы соки АО «ПРОГРЕСС»). Указано, что разумное ограничение продуктов с высокой сенсibilизирующей активностью представляется целесообразным. При этом подчеркивается, что ограничительные диеты должны быть строго обоснованы. Для восполнения дефицита витаминов и минеральных веществ необходимы витаминно-минеральные комплексы [4]. В соответствии с этим документом педиатры должны подробно объяснять родителям необходимость полноценного (не ограничительного!) питания, несмотря на модные рекомендации интернет-форумов.

В питании ребенка очень важным шагом является введение прикормов — твердой пищи. В обновленной Национальной программе [4] учитывается позиция комитета по питанию ESPGHAN от 2017 г. и ука-

зывается, что «минимальный возраст, при котором возможно назначение первых продуктов прикорма — 4 мес, тогда как введение прикорма после 6 мес может вызвать выраженный дефицит микронутриентов (железа, цинка и др.) и приводить к задержке формирования навыков жевания густой пищи».

В качестве первого прикорма рекомендовано овощное пюре или каша, с предпочтением выбора продуктов промышленного производства. Очень важным изменением Программы следует считать исключение рекомендации по введению безглютеновых каш, поскольку именно эта рекомендация, с точки зрения автора, существенно ограничивала выбор продуктов прикорма. Безмолочные же каши как первый вариант прикорма обоснованы с учетом рекомендаций ESPGHAN по введению молочных продуктов после 12 мес. Овощной прикорм рекомендовано начинать с монокомпонентных пюре с добавлением растительного масла. В возрасте 6 мес ребенку вводится мясное пюре. Введение фруктовых пюре желательно после мяса, но есть разрешение на более раннее применение фруктов (с 4–4,5 мес) при наличии запора у ребенка. Соки не являются приоритетным продуктом прикорма, их введение не должно быть ранним. Неадаптированные кисломолочные напитки разрешено вводить не ранее 8-месячного возраста в объеме не более 200 мл.

Для первого знакомства с каждой категорией продуктов прикорма можно рекомендовать линейку продуктов «ФрутоНяня» «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Данный ассортимент включает гипоаллергенные продукты прикорма, низкая иммуногенность которых подтверждена клинически: овощные пюре из брокколи, цветной капусты, кабачков, безмолочные каши из риса и гречки, фруктовые пюре и фруктовые соки из яблок и из груш, пюре из мяса индейки и мяса кролика [20]. Продукты прикорма «ФрутоНяня» серии «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» можно использовать в качестве знакомства ребенка с каждой категорией прикорма. Отдельно подчеркивается, что исключительно грудное вскармливание до достижения 6 мес не всегда обеспечивает ребенку достаточный уровень поступления микронутриентов, поэтому при нарушениях нутритивного статуса прикорм может вводиться и в более ранние сроки.

Некоторые тонкости введения твердой пищи ребенку очень подробно изложены в руководстве Комитета по исследованию здорового питания США от 2017 г., имеет смысл познакомиться с некоторыми позициями этого документа, которые позволят облегчить трудности перехода ребенка на твердую пищу [21]. С точки зрения автора, заслуживают внимания следующие положения.

Разрешение дробного питания с использованием перекусов у младенцев, поскольку небольшой объем желудка ребенка предполагает прием пищи маленькими порциями, 5–6 раз в день.

Особое внимание — сигналам голода и сытости, которые показывает ребенок. «Не беспокойтесь, если ваш ребенок решит пропустить обед или закуску. Важно своевременно предлагать ребенку еду и позволять ему решать, сколько он хочет есть».

Важность питания ребенка вместе с семьей — «малыши учатся есть за столом и общаться во время семейных приемов пищи».

Неуспех введения твердой пищи зачастую связан с несоблюдением родителями именно этих принципов, не следует настаивать на «доедании» ребенком рекомендуемой порции, необходимо понимать желания ребенка и уважать их, поскольку механистическое кормление (отвлечение внимания ребенка развлечением за столом и докармливание несколькими ложками пищи против желания малыша) не способствует улучшению его нутритивного статуса, но приводит к отказам от еды и возможному дальнейшему насильственному питанию. Ребенок должен видеть, что другие члены семьи тоже едят за одним с ним столом, он может проявлять интерес к содержимому тарелки родителей, и это хорошо (главное, чтобы еда в тарелке мамы и папы не была вредной для ребенка), он может «играть с едой», используя осязание и обоняние для знакомства с новой для него пищей и тем самым будет поддерживаться интерес к еде.

Еда должна быть привлекательной, поэтому рекомендуется предлагать ребенку фрукты и овощи разных цветов, особенно темно-зеленые, красные и оранжевые. Аллергия «на красное» — это частое родительское заблуждение, законы пищевой аллергии в целом хорошо известны, и поэтому красивая яркая и полезная еда не только вызовет интерес, но и обогатит рацион витаминами и микроэлементами.

Избегать пищи с высоким содержанием соли, сахара и трансжиров. Для перекуса можно предлагать фрукты, овощи в сочетании с пищей из зерновой или молочной группы. Это не значит, что еда должна быть безвкусной — напротив, вкусные фруктовые детские продукты, например такие, как фруктовые кусочки и осьминожки, выпускаемые АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня», — отличаются абсолютно натуральным составом, без добавления сахара, полезны и привлекательны для детей.

Вводить аллергенные пищевые продукты также необходимо. Комитет по питанию ESPGHAN настоятельно рекомендует вводить потенциальные аллергены в период «иммунотолерантного окна» — т.е. с 4

до 7 мес жизни. Более позднее введение аллергенов не предотвращает, а порой даже усугубляет проявления пищевой аллергии, поэтому не целесообразно. В настоящее время на рынке имеется достаточное количество продуктов высокого качества, в том числе российского производства, которые помогут ребенку полюбить еду, обеспечить его необходимым количеством калорий, белка и микронутриентов. Именно эту задачу выполняют упомянутые выше гипоаллергенные продукты «ПЕРВЫЙ ВЫБОР», качество которых доказано в клиническом исследовании, выполненном в ФГАУ НЦЗД МЗ РФ в 2012 г. [22]. Для дальнейшего кормления детей АО «ПРОГРЕСС» разработано множество продуктов высокого качества, в том числе молочных и кисломолочных, со злаками, с натуральными фруктами и ягодами, которые можно и нужно использовать родителям как для основной еды ребенка, так и для перекусов, питания в дороге, на прогулке, перед сном и в любых других ситуациях. Это разнообразие блюд позволяет маме больше времени уделять развитию и развлечению ребенка, не теряя драгоценных минут на приготовление «домашней» еды, которая не всегда соответствует требованиям к детскому питанию по органолептическим свойствам и даже безопасности.

Не нужно избегать кислотных продуктов, таких как ягоды, помидоры, цитрусовые и овощи, которые могут вызвать сыпь вокруг рта или ягодич. Сыпь является результатом раздражения кислотой, содержащейся в пище, а не аллергической реакции на пищу.

Такая рекомендация, пожалуй, наиболее трудна для тревожных мам наших маленьких пациентов, но это тоже нужно принять к практике.

Разнообразие пищи — важно. Важно воспитание вкуса к еде, интереса ребенка, поэтому пробовать новую еду нужно и можно, не останавливаясь на рисовой или гречневой кашах, кабачках и курином мясе — распространенном ограниченном наборе прикормов, который используют мамы многих наших пациентов. В результате мы диагностируем у них дефициты микронутриентов в разной степени выраженности.

Таким образом, мы имеем руководящие документы по правильному питанию детей первых лет жизни, знаем, как и чем нужно кормить детей, имеем широкий арсенал качественных продуктов. Дело за малым — научить этому будущих и начинающих мам, чтобы вырастить здоровое поколение.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Georgieff M.K., Brunette K.E., Tran P.V. Early life nutrition and neural plasticity. *Dev Psychopathol* 2015; 27(2): 411–423. DOI: 10.1017/S0954579415000061
2. Infant and young child feeding. September 2016. https://www.who.int/nutrition/publications/gs_infant_feeding_text_rus.pdf/ Ссылка активна на 20.12.2019.
3. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Fidler Mis N. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1): 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454

4. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е изд., перераб. и доп.). М., 2019; 206. [National Program for the Optimization of Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation (4th edition, revised and supplemented). Moscow, 2019; 206. (in Russ.)]
5. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации (2-е издание, исправленное и дополненное), М.: ПедиатрЪ, 2016; 36. [The National Nutrition Optimization Program for Children aged 1 to 3 years in the Russian Federation (2nd edition, amended and supplemented). Moscow: PEDIATR, 2016; 36. (in Russ.)]
6. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малинская С.И. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). Вопросы современной педиатрии 2014; 13(6): 30–34. [Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I. et al. Vitamin D deficiency in young children in Russia: results of a multicenter cohort study PODNICHOK (2013–2014). Voprosy sovremennoi pediatrii (Current pediatrics) 2014; 13(6): 30–34. (in Russ.)]
7. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ, 2018; 96. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow: PEDIATR, 2018; 96. (in Russ.)]
8. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Рыбакова А.А., Абдулхабилова Ф.М. и др. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). Consilium Medicum 2019; 21(4): 14–20. [Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Rybakova A.A., Abdulkhabirova F.M. et al. Iodine deficiency diseases of the thyroid gland in the Russian Federation: current state of the problem. Analytical review of publications and official state statistics (Rosstat). Consilium Medicum 2019; 21 (4): 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337
9. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). М.: ПедиатрЪ, 2017; 152. [The national program for optimizing the provision of vitamins and minerals for children in Russia (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and fortified products in pediatric practice). Moscow: PEDIATR, 2017; 152. (in Russ.)]
10. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2013; 12(3): 38–50. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in the diet of pregnant and lactating women. Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii 2013; 12(3): 38–50 (in Russ.)]
11. 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(6): 1443–1455. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
12. Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.B., De Weerth C., Benninga M.A. Infant colic: mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15(8): 479–496. DOI: 10.1038/s41575-018-0008-7
13. Kim J.S. Excessive crying: behavioral and emotional regulation disorder in infancy. Korean J Pediatr 2011; 54(6): 229–233. DOI: 10.3345/kjp.2011.54.6.229
14. Sung V. Infantile colic. Aust Prescr 2018; 41(4): 105–110. DOI: 10.18773/austprescr.2018.033
15. Vandenplas Y. Algorithms for Common Gastrointestinal Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63(Suppl 1): S38–40. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001220
16. Global atlas of allergy. EAACI, 2014. <https://www.ru.scribd.com/doc/232178695/Global-Atlas-Allergy>
17. Heine R.G. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57: S25–S27.
18. Savino F., Castagno E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. Acta Paediatr Suppl 2005; 94(449): 129–132. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x
19. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. 2014. <https://www.eaaci.org/foodallergyandanaphylaxisguidelines...web...>
20. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Давыдова И.В., Сновская М.А. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма. Вопросы современной педиатрии 2012; 11(4): 38–46. [Turti T.V., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Davydova I.V., Snovskaya M.A. The possibilities of diet prophylaxis of atopy in children at the period of additional feeding introduction. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current pediatrics) 2012; 11(4): 38–46. (in Russ.)]
21. Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers: A Responsive Parenting Approach, February 2017. https://www.healthyeatingresearch.org/wp-content/uploads/2017/02/her_feeding_guidelines_report_021416-1.pdf/ Ссылка активна на 20.12.2019.
22. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., Лукоянова О.Л., Зиминова Е.П., Бакович Е.А. и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней. Вопросы современной педиатрии 2016; 15 (2): 154–160. [Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Snovskaya M.A., Lukoyanova O.L., Zimina Y.P., Bakovich Y.A. et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current pediatrics) 2016; 15(2): 154–160. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1533

Поступила: 30.10.19

Received on: 2019.10.30

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.

Научная рецензия клинических исследований: важна ли объективность?

Б.М. Блохин, В.В. Никифоров

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

Scientific critical review of clinical trials: is the objectivity important?

B.M. Blokhin, V.V. Nikiforov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В 2016 г. в Российской Федерации завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах по оценке эффективности жидкой лекарственной формы Анаферона детского в лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Дизайн и основные результаты исследования представлены в крупнейшей зарубежной базе данных ClinicalTrials.gov Национальной медицинской библиотеки США. В ноябре 2018 г. в сборнике текстов докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» была опубликована статья российского химика Н.Н. Хромова-Борисова, в которой автор ставит под сомнение достоверность данных исследования жидкой формы Анаферона детского.

В представленной статье разбирается правомерность утверждений автора. С точки зрения статистики анализ Н.Н. Хромова-Борисова не может считаться объективным и корректным, поскольку содержит грубые методологические ошибки.

Ключевые слова: дети, Анаферон детский, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, статистика.

Для цитирования: Блохин Б.М., Никифоров В.В. Научная рецензия клинических исследований: важна ли объективность? Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 105–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-105-109

In 2016, a multicenter double-blind placebo-controlled randomized clinical trial in parallel groups was completed in the Russian Federation to evaluate the efficacy of the liquid dosage form of Anaferon for children in the treatment of acute respiratory viral infections in children. The design and main results of the study are presented in the largest foreign database ClinicalTrials.gov of the National Library of Medicine of the USA. In November 2018, the collection of reports of the XIII Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Health is the basis of human potential: problems and solutions” published the article of the Russian chemist N.N. Khromov-Borisov, where the author questions the reliability of the study of the liquid form of Anaferon for children.

The presented article analyzes the legitimacy of the author's claims. From the point of view of statistics, the analysis of N.N. Khromov-Borisov cannot be considered objective and correct, since it contains gross methodological errors.

Key words: children, Anaferon for children, randomized placebo-controlled study, statistic.

For citation: Blokhin B.M., Nikiforov V.V. Scientific critical review of clinical trials: is the objectivity important? Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(1): 105–109 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-105-109

В 2016 г. в Российской Федерации завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах по оценке эффективности жидкой лекарственной формы Анаферона детского в лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Разрешение на проведение исследования №734 было выдано Минздравом РФ 24.12.2014 г. [1]. В соответствии с надлежащей клинической практикой дизайн исследования был

представлен на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03162458) Национальной медицинской библиотеки США [2]. В дальнейшем там же были размещены результаты и краткий статистический анализ проведенного исследования. Результаты исследования опубликованы в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» [3]. Согласно политике журнала, все статьи, представленные в редакцию, проходят независимое рецензирование компетентными экспертами в соответствующей области, по результатам которого принимается решение о возможности публикации.

При таком прозрачном представлении результатов исследования каждый специалист имеет возможность оценить их и высказать свое мнение в публичном информационном пространстве. Вместе с тем, подобная открытость создает предпосылки для предвзятого отношения к рецензируемым данным. В частности, речь пойдет о статье российского химика Н.Н. Хромова-Борисова «Статистический анализ РКИ жидкой лекарственной формы анаферона детского», в которой он провел «современный

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Блохин Борис Моисеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4762-5975

e-mail: blokhinb@gmail.com

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Никифоров Владимир Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2205-9674

125367 Москва, Волоколамское ш., д. 63

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(1)

комплексный гармонизированный статистический анализа результатов данных о РКИ жидкой лекарственной формы Анаферона детского» [4]. Статья была опубликована в сборнике текстов докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», проходившей в ноябре 2018 г. в Санкт-Петербурге. К сожалению, публикации в таких сборниках не проходят процедуры рецензирования, обязательной для журнальных статей, в связи с чем в них возможно присутствие различного рода неточностей и даже фактических ошибок.

В первую очередь это касается заявленной цели работы — статистический анализ результатов исследования. Автор, не имея базового медицинского образования, очевидно, более глубоко погружается в проблему проведения клинических исследований, чем того требует оценка качества статистических расчетов.

Анализ данных начинается с выражения неодумения по поводу амбулаторного ведения пациентов в исследовании: «Настораживает уже тот факт, что наблюдение за пациентами проводилось не в стационаре, а амбулаторно (т.е. персоналом, явно не имеющим опыта проведения РКИ)...» [4]. Данная настороженность специалиста-химика возникает исключительно из непонимания процесса организации клинических исследований в Российской Федерации. Наряду с протоколом исследования в Центре экспертизы и Совете по этике при Министерстве здравоохранения РФ проходят утверждение клинические центры, в которых будет проводиться исследование. Главные исследователи зарегистрированы в соответствующем разделе Государственного реестра лекарственных средств (grls.ru). Необходимое условие утверждения главных исследователей — опыт участия в клинических исследованиях не менее 3 лет. Затем состав исследовательской команды утверждается независимыми этическими комитетами в местах проведения исследования. Такая практика гарантирует, что участвовать в клиническом исследовании будут только опытные исследователи. Что касается амбулаторного наблюдения за пациентами с ОРВИ, то их госпитализация при отсутствии клинически значимых показаний (развитие осложнений, обострение сопутствующих заболеваний) противоречит установленной клинической практике не только в нашей стране, но и в мире, о чем эксперт мог и не знать, не имея медицинского образования.

Автор продолжает: «Регистрация большинства показателей не контролировались исследователями, а была отдана на откуп амбулаторным врачам попечителям детей» [4]. Нам не хотелось бы думать, что данным выводом автор хотел оскорбить или унижить российских педиатров. Педиатрическая служба

в России одна из лучших в мире. Подготовкой врачей педиатров занимается несколько крупнейших отечественных вузов, по окончании которых каждый врач-педиатр получает сертификат специалиста. Вопрос квалификации амбулаторных врачей-исследователей разобран выше.

Далее автор статьи пытается анализировать представленные данные по дизайну исследования: «Представление данные не удовлетворяют требованиям, предъявляемым к РКИ: не описаны процедуры рандомизации и двойного ослепления» [4]. Технические особенности сайта ClinicalTrials.gov, откуда эксперт берет данные для анализа, позволяют представлять дизайн исследования, в том числе указание на наличие рандомизации или ослепления, без описания самих процедур. Детально ознакомиться с процедурами рандомизации и двойного ослепления можно в журнальной публикации результатов исследования, где указано: «Пациенты были рандомизированы в группы Анаферона детского и плацебо с использованием интерактивной голосовой системы на основе генератора случайных чисел. ... Внутри групп лечения пациенты были стратифицированы в соотношении 1:1 по возрасту: 1 мес — 1 год 11 мес 29 дней; 2 года — 3 года 11 мес 29 дней. О том, в какую группу включен пациент, не было известно ни исследователям, ни пациентам (и их родителям)» [3]. К сожалению, в данном случае по незнанию или с умыслом эксперт вводит в заблуждение своих читателей.

После оценки процедур исследования автор переходит к анализу результатов: «...в результатах данного РКИ наблюдается явное противоречие: по непонятной причине продолжительность ОРВИ у обследованных детей (3,7 и 4,3 суток) была раза в два ниже, чем обычно по стране (1–1,5 недели). Даже верхние границы 95%-х ПИ (6,5 и 5,9 суток) не превышали границу общепопуляционной продолжительности ОРВИ у детей в одну неделю (7 дней)» [4]. Эксперт в данном случае манипулирует данными, подменяя понятия и сравнивая продолжительность ОРВИ, определяемую согласно протоколу исследования «до разрешения симптомов заболевания» и длительность вирусывыделения, которая может составлять 7 дней и более. Обычно катаральные симптомы при ОРВИ сохраняются от 2 до 5 дней, лишь при гриппе они могут выявляться в течение 10–14 дней. Вместе с тем, согласно информационному письму Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «О заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. (с 40-й недели 2018 г. по 25-ю неделю 2019 г.)», частота выявления гриппозной инфекции в структуре ОРВИ составляет 16,5% [5], что не существенно увеличивает среднюю продолжительность данной совокупности нозологий.

* Здесь и далее сохранены оригинальные орфография и пунктуация.

Следующим пунктом автор пытается оценить статистическую значимость полученных результатов, не прибегая к стандартным методам: «В часах разность средних составила $D=16$ часов (с 95%-м ДИ от 7 до 24 часов), а в сутках, соответственно, чуть больше половины суток — $D = 0,7$ (с 95%-м ДИ от 0,3 до 1 суток), т.е. фактически в пределах точности замеров». Эксперт вновь подменяет понятия. Точность измерения популяционного среднего, которая растет при накоплении информации, заменяется точностью индивидуального измерения, не меняющегося на протяжении исследования. В рамках исследования анализировалась гипотеза для популяционных параметров, следовательно, точность оценки этих параметров, основанная на множестве измерений, может существенно отличаться от точности индивидуального измерения (длительности у отдельного пациента). Другими словами, для определения ошибки множественных измерений необходимо величину ошибки (стандартное отклонение) разделить на корень квадратный из количества измерений ($31,5/\sqrt{71}$). Таким образом, величина ошибки составляет не 12 ч, а 3,7 ч.

Продолжая изучение результатов исследования, автор заявляет: «При независимом повторении исследования в том же объеме с предсказательной вероятностью 95% разность средних может получиться в интервале от 3 до 28 часов или от 0,1 до 1,2 суток» [4]. Да, но для «фреквентистской» (частотной) статистики, в рамках которой планировалось и проводилось исследование, предсказательный интервал характеризует следующее единичное измерение, а не группу измерений. Таким образом, эксперт либо не знает, как пользоваться предсказательными интервалами, либо сознательно вводит читателей в заблуждение, пытаясь применить расчеты, связанные с единичным измерением, к выводам исследования. Дополнительно необходимо указать, что в рамках исследования и соответствующего формального набора гипотез (анализ производится для разницы популяционных арифметических средних) мерой эффекта является доверительный, а не предсказательный интервал. В международных нормах в разделе обеспечения эффективности и ключевых статистических принципов для клинических исследований ICH E9 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека) [6] отсутствуют рекомендации касательно построения и применения предсказательных интервалов (prediction interval). При этом доверительные интервалы являются обязательными к использованию. Но об этом эксперт не стал упоминать.

Далее в статье приводится таблица с собственными расчетами автора (см. рисунок): «В таблице представлены результаты о влиянии жидкой формы Анаферона детского и плацебо на продолжительность ОРВИ. Обо-

значения: n — объемы выборок; M — средние значения; SD — стандартные отклонения; $D = M_0 - M_1$ — разность средних в контроле и в опыте; ДИ — доверительный интервал; ПИ — предсказательный интервал; $(1-\beta)$ — мощность критерия; N — объем выборки, требуемый для достижения мощности $(1-\beta) = 0,95$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$; d -значение — стандартизированная разность средних (размер эффекта) по Коуэну. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ или ПИ. Можно видеть, что, несмотря на формально высоко значимое снижение продолжительности заболевания ($p=0,00052$), разность средних значений составила менее одних суток: $D = 0,7$ с 95%-м ДИ от 0,3 до 1,0. Вряд ли такое различие можно признать клинически важным, даже если оно статистически высоко значимо» [4]. Удивительно, что в данном разделе эксперт подтверждает статистическую значимость различий результатов исследования. Важно отметить, что большая часть данных в таблице неприменима для статистического анализа, запланированного в рамках данного протокола:

- в первую очередь это касается предсказательных интервалов;

- как правило, исследования (включая данное) планируются и утверждаются для достижения мощности 0,8 (в том числе по этическим причинам), что делает рассуждения о гипотетическом объеме размера выборки для мощности 0,95 нерелевантными;

- понятие «наблюдаемой» мощности (observed power) крайне не рекомендовано к использованию (в обсуждаемом контексте даже принципиально неверно) [7], так как является функцией от p -value в случае фиксированных параметров эффекта, размера выборки и разброса;

- относительное снижение (D/M_0) по своей природе (M_0 — также как и D — случайная величина) требует другого метода планирования исследования и, как результат, другого размера выборки, вида гипотез и метода анализа;

- отношение средних (M_0/M_1) также неприменимо к данному исследованию, так как в исследовании предполагался анализ разницы арифметических средних, а распределение предлагаемой автором случайной величины (отношение двух независимых и, возможно, смещенных относительно друг друга нормальных распределений) само по себе является достаточно сложным объектом как для анализа (спектр применимых методов сильно зависит от неизвестных истинных параметров распределений), так и для последующей интерпретации [8].

Величина клинической значимости полученного эффекта (0,7 [0,3; 1] сут в пользу препарата) находится вне статистического контекста. Вместе с тем нужно отметить, что данный эффект составляет в часах рабочий день или еще одну бессонную ночь, что не может не иметь как клинического — сокращение длительности заболевания на 15–20%,

Таблица. Сравнение продолжительности ОРВИ у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, получавших жидкую форму Анаферона детского и плацебо

Показатель	Символ	Интервал	Анаферон детский	Плацебо
Объем выборки	n		71	71
Среднее, ч	M	ДИ	$^{80}_{88} \text{ } ^{95}_{95}$	$^{99}_{103} \text{ } ^{108}_{108}$
		ПИ	24; 151	64; 142
Разность средних, ч	D	ДИ	$^7_{16} \text{ } ^{24}_{24}$	
		ПИ	3; 28	
Среднее, сутки	M	ДИ	$^{3,3}_{3,7} \text{ } ^{4,0}_{4,0}$	$^{4,1}_{4,3} \text{ } ^{4,5}_{4,5}$
		ПИ	1; 6,3	2,7; 5,9
Разность средних, сутки	D	ДИ	$^{0,3}_{0,7} \text{ } ^{1,0}_{1,0}$	
		ПИ	0,1; 1,2	
Статистика критерия Стьюдента	t	ПИ	$^{0,74}_{3,55} \text{ } ^{6,46}_{6,46}$	
p -значение	p	ДИ	$^{10^{-7}}_{0,00052} \text{ } ^{0,13}_{0,13}$	
		ПИ	$8 \cdot 10^{-8}$; 0,23	
Вероятность воспроизведения	$P_{\text{гип}}$		0,86	
d -значение	d_c	ДИ	$^{0,3}_{0,6} \text{ } ^{0,9}_{0,9}$	
		ПИ	0,13; 1,08	
Отношение средних	M_0/M_1	ДИ	$^{1,07}_{1,17} \text{ } ^{1,30}_{1,30}$	
		ПИ	0,00; 1,36	
Относительное снижение, %	D/M_0	ДИ	$^7_{15} \text{ } ^{24}_{24} \%$	
		ПИ	0; 32 %	
Мощность критерия	$1 - \beta$	ДИ	$^{0,34}_{0,94} \text{ } ^{1,00}_{1,00}$	
		ПИ	0,16; 1,00	
Необходимый объем выборки	N	ДИ	$^{32}_{75} \text{ } ^{386}_{386}$	$^{32}_{75} \text{ } ^{386}_{386}$
		ПИ	24; 1540	24; 1540

Рисунок. Таблица с собственными расчетами автора (заимствовано из оригинального текста без изменений [4]).
Figure. Table with the author's own calculations (adopted from the original text unchanged [4]).

так и социально-экономического значения — уменьшение продолжительности временной нетрудоспособности родителей ребенка.

Подводя итоги «современного комплексного гармонизированного статистического анализа результатов данных о РКИ жидкой лекарственной формы Анаферона детского», представленного в работе Н.Н. Хромова-Борисова, следует отметить, что с точки

зрения статистики данный анализ не может считаться объективным и корректным, поскольку содержит грубые методологические ошибки. С учетом того, что автор представляется как специалист в области биостатистики, данные нарушения могут свидетельствовать о попытке намеренного искажения результатов исследования, необходимой для обоснования взглядов эксперта на данную проблему.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Разрешение на проведение клинического исследования [РКИ] №734 лекарственного препарата Анаферон детский от 24.12.2014. Реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ] Государственного ре-

естра лекарственных средств. [Clinical trial permit [RCT] No. 734 of Anaferon for children dated 24.12.2014. Register of clinical trial permits [RCT] of the State register of medicines (in Russ.)] <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini>.

- aspx?CIStatementGUID=e39e57c4-9d81-44db-9d70-08ed-777bc9d7&CIPermGUID=A338518B-060F-4C9C-A911-7EFA1F7650FC (ссылка активна на 17.09.2019).
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162458?cond=NCT03162458&rank=1> (ссылка активна на 17.09.2019).
 3. Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Лазарева С.Г., Бальцерович Н.Б. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 105–113. [Blokhin B.M., Shamsheva O.V., Chernaya N.L., Sitnikov I.G., Lazareva S.G. et al. Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(4): 105–113. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-105-113]
 4. Хромов-Борисов Н.Н. Статистический анализ РКИ жидкой лекарственной формы анаферона детского. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. СПб, 2018; 13(1): 395–400. [Khromov-Borisov N.N. Statistical analysis of RCT of liquid dosage form of Anaferon. "Health is the basis of human potential: problems and solutions". SPB, 2018; 13(1): 395–400. (in Russ.)]
 5. Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «О заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. (с 40 недели 2018 г. по 25 неделю 2019 г.)». [Information letter from National Influenza Center. D.I. Ivanovsky Institute of Virology FSBI "N.F.Gamaleya NRCEM" MoH, Moscow, Russia «The incidence of influenza and ARVI in Russia and the world in the epidemic season epidemic season 2018–2019 (from 40 weeks of 2018 to 25 weeks of 2019.)» (in Russ.)] <http://www.gamaleya.org/index.php/2018-02-09-05-35-28/701> (ссылка активна на 18.10.2019).
 6. ICH harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials E9. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (ссылка активна на 18.10.2019).
 7. Hoening J., Heisey D. The Abuse of Power: The Pervasive Fallacy of Power Calculations for Data Analysis. The American Statistician 2001; 55: 19–24. DOI: 10.1198/000313001300339897. http://www.vims.edu/people/hoenig_jm/pubs/hoenig2.pdf (ссылка активна на 18.10.2019).
 8. Hinkley D. On the Ratio of Two Correlated Normal Random Variables. Biometrika 1969; 6(3): 635–639. DOI: 10.2307/2334671

Поступила: 19.11.19

Received on: 2019.11.19

Конфликт интересов:

Анаферон детский — коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО НПФ «Материя Медика Холдинг».

Conflict of interest:

Anaferon for children is a drug produced and sold by «Materia Medica holding».

Б.М. Блохин получил грант исследователя от ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинического исследования (регистрационный номер clinicaltrials.gov — NCT03162458).

B.M. Blokhin received a grant from «Materia Medica holding» to conduct clinical trial registered at clinicaltrials.gov (NCT03162458).

В.В. Никифоров получал гонорары от ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» за выступления на конгрессах и конференциях по респираторной и инфекционной патологии.

V.V. Nikiforov received remuneration from «Materia Medica holding» for performances at congresses and conferences on respiratory and infectious pathology.

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

The authors of this article confirmed no other conflict of interest, which should be reported.

Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции

Л.А. Гандаева, Е.Н. Басаргина, К.А. Зубкова, О.Б. Гордеева, Ю.В. Деревнина, О.П. Жарова, Н.В. Журкова, Н.А. Сдвигова, Р.Ф. Тепаев, В.А. Ластовка

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Thrombotic complications in patients with congenital heart defects after cardiac surgery

L.A. Gandaeva, E.N. Basargina, K.Z. Zubkova, O.B. Gordeeva, Yu.V. Derevnina, O.P. Zharova, N.V. Zhurkova, N.A. Sdvigova, R.F. Tepaev, V.A. Lastovka

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Вероятность развития тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде составляет от 3,6 до 13%, что обуславливает актуальность диагностики и профилактики тромбозов. К постоянным факторам риска чаще всего относят носительство мутаций/полиморфных вариантов генов, приводящих к нарушению равновесия прокоагулянтной и антикоагулянтной систем гемостаза. В ряде случаев детям после кардиохирургической коррекции показано назначение антикоагулянтов, чаще всего используется антагонист витамина К — варфарин, при применении которого возможно развитие варфаринассоциированного некроза кожи в результате микротромбоза сосудов микроциркуляторного русла. Приводим собственное наблюдение — случай тромбоза и варфаринассоциированного некроза кожи у ребенка после многоэтапной коррекции врожденного порока сердца на фоне терапии антикоагулянтами непрямого действия.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, отечный синдром, операция Фонтана, тромботические осложнения, варфарин, варфаринассоциированный некроз кожи.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Зубкова К.А., Гордеева О.Б., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Журкова Н.В., Сдвигова Н.А., Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А. Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 110–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-110-115

The thrombotic complications develop in 3,6–13% of children with congenital heart defects in the postoperative period, which makes the diagnosis and prevention of thrombosis relevant. Permanent risk factors include the carriage of mutations/polymorphic variants of genes, leading to an imbalance in the procoagulant and anticoagulant hemostatic systems. In some cases, children after cardiac surgery are prescribed anticoagulants, warfarin is the most commonly used vitamin K antagonist, which can cause warfarin-associated skin necrosis as a result of vascular microthrombosis of the microvasculature. We provide our own observation — a case of thrombosis and warfarin-associated skin necrosis in a child after a multi-stage correction of congenital heart defect on the background of indirect anticoagulant therapy.

Key words: children, congenital heart defects, edema syndrome, Fontan surgery, thrombotic complications, warfarin, warfarin-induced skin necrosis.

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zubkova K.Z., Gordeeva O.B., Derevnina Yu.V., Zharova O.P., Zhurkova N.V., Sdvigova N.A., Tepaev R.F., Lastovka V.A. Thrombotic complications in patients with congenital heart defects after cardiac surgery. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 110–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-110-115

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-0890-7849.

e-mail: gandaeva@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-0144-2885

Зубкова Кира Алексеевна — клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-3534-8539

Гордеева Ольга Борисовна — к.м.н., ст. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8311-9506

Деревнина Юлия Владимировна — мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-6394-4020

Жарова Ольга Павловна — мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4221-8406

Журкова Наталья Вячеславовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач генетик Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6614-6115

Сдвигова Наталья Андреевна — врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-5313-1237

Тепаев Рустэм Фаридович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6667-9472

Ластовка Василий Анатольевич — врач анестезиолог-реаниматолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-3395-2812

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Число детей, рождающихся с врожденными пороками сердца, представляет большую долю пациентов по всему миру. Средняя распространенность этой патологии в разных странах колеблется в пределах 6,9–50 на 1000 живорожденных детей, а младенческая смертность от пороков сердца составляет около 3% среди прочих причин [1, 2].

Гемодинамическая коррекция порока сопряжена с риском, обусловленным операцией, на любом этапе. В группу более высоких рисков попадают дети, нуждающиеся в многоэтапном кардиохирургическом лечении. Тромботические осложнения в послеоперационном периоде представляют актуальную проблему, так как сохраняют потенциальную угрозу жизни у детей с врожденными пороками сердца. Дети менее склонны к формированию тромбозов по сравнению со взрослыми, так как считается, что тромбозы в педиатрии после хирургических вмешательств возникают редко [3]. Тем не менее о тромботических эпизодах у детей после хирургических вмешательств сообщается как в отечественных, так и зарубежных статьях [4]. Возникновение тромбозов после кардиохирургической коррекции чаще происходит у детей раннего возраста по сравнению с более старшими возрастными группами.

В настоящее время отсутствие рандомизированных контролируемых исследований тромбозов у детей с врожденными пороками сердца не дает четкого представления о распространенности, рисках и тактике ведения таких пациентов. По данным ряда крупных локальных ретроспективных анализов, у детей с врожденными пороками сердца тромбозы после кардиохирургических операций возникают в 3,6–13% случаев [5]. У детей с врожденными пороками сердца часто имеются сочетанные нарушения системы гемостаза, противосвертывающей и фибринолитической систем, что способствует развитию тяжелых тромбозов в послеоперационном периоде. При цианотичных («синих») пороках наблюдается большая склонность к нарушениям гемостаза по сравнению с нецианотичными и приобретенными заболеваниями сердца, такими как кардиомиопатии, болезнь Кавасаки. К группе высокого риска отнесены пациенты с шунт-зависимым единым желудочком (тромбоз шунта в 8–12% случаев), послеоперационным центральным венозным доступом (тромбоз центральных венозных катетеров в 13% случаев), после операции Фонтена (тромбозы в 17–33% случаев), аритмиями, болезнью Кавасаки с развитием коронарных аневризм [6, 7].

К тромбозам могут приводить следующие факторы:

- снижение уровня естественных антикоагулянтов (протеин С и S, антитромбин III) и/или дефект в генах данных факторов;
- снижение активности фибринолитической системы;

— полиморфизм генов коагуляции (фактора II G20210A, V G1691A) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T *MTHFR*);

- повышение уровня фибриногена;
- увеличение уровня и активности VIII фактора и фактора Виллебранда.

Система гемостаза ребенка имеет качественные и количественные отличия от системы у взрослых. У детей раннего возраста наблюдается низкий уровень факторов свертывания (II, V, VII, IX, X, XI, XII), протеинов С и S [8], но уровень альфа-2-макроглобулина и плазминогена такой же, как у взрослых. Поэтому дети считаются более защищенными от возникновения тромботических осложнений.

В нормальном состоянии эндотелий синтезирует ряд про- и антикоагулянтных веществ, находящихся в равновесии. При повреждении эндотелия «оголяются» субэндотелиальные коллагеновые волокна, выделяются прокоагулянтные факторы, в том числе фактор Виллебранда. Последний соединяется с рецепторами GPb1 на поверхности тромбоцита, тем самым иницируя их адгезию в зоне повреждения. Затем каскадная реакция запускает активацию тромбоцитов и их агрегацию с рецепторами GP2b/3a. Тромбоциты в состоянии агрегации образуют нестабильный тромб. Для его стабилизации необходимы нити фибрина, которые образуются в плазменном звене гемостаза и действия XIIIa фактора свертывания [9, 10].

Внутренний путь запускают субэндотелиальные коллагеновые волокна, последовательно активируя XII, XI, IX и VII факторы. Внешний путь запускается различными тканевыми факторами, которые высвобождаются при повреждении тканей, через активацию VII фактора [11]. Суть внешнего и внутреннего пути заключается в активации X фактора и образовании протромбинового комплекса ($Xa + Ca^{2+} + Va$), который превращает протромбин в тромбин. Тромбин образует из фибриногена фибрин. Формируется тромбоцитарно-фибриновый сгусток на месте повреждения.

Фибринолиз начинается одновременно с процессами тромбообразования. Плазминоген разрушает фибрин до растворимых фрагментов, включая самый крупный фрагмент — D-димер. Антикоагулянты — тромбомодулин, антитромбин 3, протеины С и S блокируют факторы свертывания, тем самым останавливая коагулянтный каскад. Тромб разрушается, сосудистая стенка восстанавливается. В случае сдвига баланса системы свертывание–противосвертывание–фибринолиз сформированный тромб полностью не разрушается, а сохраняется в просвете сосуда, что может в дальнейшем вызывать частичную или полную его окклюзию [12].

У детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции триггером тромботических осложнений может служить сочетанное воздействие нескольких факторов, таких как хирургическое вмешательство, использование аппарата

искусственного кровообращения, особенность гемодинамики и состояние тромботической готовности (носительство мутаций, дефицит факторов противосвертывания и т.д.).

В ряде случаев после кардиохирургической коррекции педиатрическим пациентам показан прием антикоагулянтов. Чаще используется варфарин, который блокирует в печени синтез не только витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), но и витамин К-зависимых факторов противосвертывания (протеины С и S). Время полураспада протеинов С и S намного короче (менее 3 ч) времени полураспада факторов коагуляции (до 72 ч), в связи с этим в начале приема варфарина возникает транзиторный период гиперкоагуляции. Варфарин конкурентно ингибирует витамин К-редуктазу, в результате чего снижается скорость восстановления витамина К. Это нарушает синтез витамин К-зависимых факторов свертывания и противосвертывания, что позволяет рассматривать варфаринассоциированный некроз кожи как вариант тромботических осложнений не только у взрослых, но и у детей [13].

Варфаринассоциированный некроз кожи — это результат микротромбоза сосудов дермы на фоне периода транзиторной гиперкоагуляции при приеме варфарина. Предрасполагающими факторами развития варфаринассоциированного некроза кожи являются врожденный или приобретенный дефицит протеинов С и S, антитромбина III, антифосфолипидный синдром, мутация Leiden (гена, кодирующего фактор свертывания V), а также патологические варианты полиморфизмов в генах коагуляции. Описаны случаи варфаринассоциированного некроза кожи на фоне высоких начальных доз варфарина [14]. Распространенность этого патологического состояния среди взрослых пациентов, принимающих варфарин, составляет 1–10:10 000, в педиатрической практике частота неизвестна. В литературе описан классический вариант варфаринассоциированного некроза кожи, возникающий в первые 10 дней от начала приема варфарина, и атипичный вариант, при котором некроз возникает в случае возобновления приема варфарина после перерыва [15]. Приводим собственное наблюдение.

Мальчик 5 лет 9 мес, от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Сразу после рождения диагностирован врожденный порок сердца: двуприточный единственный анатомически левый желудочек сердца, стеноз легочной артерии. На 18-е сутки жизни выполнена операция — наложение подключично-легочного анастомоза слева и перевязка открытого артериального протока. На 1-м году жизни было выполнено наложение правостороннего двунаправленного кавапульмонального анастомоза и перевязка ранее наложенного анастомоза. В 2 года пациенту проведена транслуминальная баллонная ангиопластика легочной артерии слева, в 4 года — операция Фонтена в модификации экстракардиаль-

ного кондуита и закрытие больших аортолегочных коллатеральных артерий и назначен (в 2017 г.) варфарин 2,5 мг/сут с рекомендацией контроля международного нормализованного отношения (МНО), однако должного контроля терапии не проводилось.

В декабре 2018 г. у ребенка отмечен нарастающий отечный синдром (гидроторакс, асцит, периферические отеки, преимущественно верхней части туловища), гипоальбуминемия (общий белок 39 г/л, альбумин 18 г/л) на основании чего выставлен диагноз — белоктеряющая энтеропатия. По месту жительства проводилась инфузионная терапия 10% раствором альбумина 200 мл (4 вливания), продолжался прием варфарина в дозе 2,5 мг/сут (контроль МНО не проводился). В январе 2019 г. у ребенка выявлено нарушение микроциркуляции II, III и IV пальцев левой руки, цианоз дистальных фаланг (рис. 1), появились жалобы на колющую боль в пальцах. Наблюдались усиление отеков (анасарка), выраженная одышка в покое. Госпитализирован в стационар по месту жительства, где проведена инфузия гепарина в дозе 10 ЕД/кг/ч, на фоне которой отмечалось улучшение микроциркуляции II пальца.

Ребенок переведен в кардиологическое отделение «НМИЦ здоровья детей», где на 3-й день госпитализации отмечен синюшно-багровый цвет III и IV пальцев с формированием струпа, некроз кожи дистальной фаланги IV пальца (рис. 2), жалобы на боль в пальцах при движении и прикосновении к предметам. При клиническом осмотре у ребенка выявлены периферические отеки, умеренно выраженные и локализующиеся преимущественно в верхней части туловища; тахикардия до 150 уд/мин в покое, гепатомегалия (печень до +6 см от края



Рис. 1. Внешний вид дистальных фаланг II, III и IV пальцев на момент появления жалоб у пациента (цианоз кожи дистальных фаланг левой кисти, при пальпации кожа холодная). Фото сделано мамой пациента за 5 дней до госпитализации в кардиологическое отделение (собственность авторов).

Fig. 1. The appearance of the distal phalanges of 2, 3 and 4 fingers at the time of complaints in the patient (cyanosis of the skin of the distal phalanges of the left hand, when palpation, the skin is cold). The photo was taken by the patient's mother 5 days before hospitalization in the cardiology Department (property of the authors).

правой реберной дуги). Пациенту выполнены лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные исследования. При лабораторном обследовании выявлены следующие изменения:

- гипоглобулинемия до 26 г/л, снижение уровня железа до 4,7 мкмоль/л, повышение уровня proBNP (мозговой натрийуретический пропептид) до 449,8; МНО 8,0; D-димер 0,27; низкий уровень протеина С – 27%;
- полиморфизмы в генах коагуляции: гетерозиготный фенотип по генам интегрин тромбоцитов (*ITGB3*) и ингибиторов активатора плазминогена 1-го типа (*SERPINE1*);
- методом прямого секвенирования исследованы экзоны 02–07 гена *PROC*, прилегающие интронные области – мутаций не выявлено;
- протеинурия до 0,7 г/л, высокий уровень альфа-1-антитрипсина в кале.

Данные лабораторного обследования за период госпитализации представлены в таблице.

По результатам инструментального обследования отмечалась синусовая тахикардия в течение суток, укорочение интервала PQ до 80 мс, нарушение внутрижелудочкового проведения, процесса реполяризации миокарда желудочков, частые эпизоды косо-



Рис. 2. Внешний вид пальцев с внутренней (а) и тыльной (б) сторон на 3-й день пребывания в стационаре (свойственность авторов).

Fig. 2. The appearance of the fingers on the 3rd day of hospitalization (property of the authors).

нисходящей депрессии сегмента ST до 5 мм; фиброз печени F4 по Metavir. При проведении компьютерной томографии обнаружен тромб в правой внутренней яремной вене, большие аортолегочные коллатерали.

С учетом нарушений микроциркуляции пальцев левой руки и бесконтрольного приема варфарина в предшествующий месяц был установлен предположительный патогенетически обоснованный диагноз варфаринассоциированного некроза на фоне отмены и последующего возобновления приема препарата. С первого дня пребывания пациента в стационаре

Таблица. Динамика лабораторных показателей за период пребывания в стационаре

Table. Dynamics of laboratory indicators for the period of hospitalization

Показатель (референсный интервал)	При поступлении	Сутки госпитализации				
		1-е	3-и	7-е	14-е	20-е
Альбумин, г/л (38–54 г/л)	26	—	39	—	33,2	34,8
Общий белок, г/л (60–80 г/л)	—	—	72,83	—	61,69	63,55
Протромбин по Квику, % (70–105%)	5	11	76	73	76	68
МНО целевое (2,0–3,5)	8	5,32	1,18	1,2	1,17	1,23
АЧТВ, с (28,6–35,8 с)	52	38,9	27,6	28,1	29,3	28,8
D-димер, мкг/мл (0,09–0,53 мкг/мл)	0,27	0,27	0,27	0,27	0,29	0,27
Фибриноген, г/л (1,62–4,01 г/л)	2,75	3,12	4,79	5,52	6,18	
АТ III, % (101–131%)	84	86	125	—	—	123
Протеин С, % (50–134%)	27	47	150	169	175	139
Протеин S, % (83–123%)	—	—	—	—	75	—
Фактор Виллебранда, % (50–160%)	191	238	276	285	169	

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АТ III – антитромбин III.

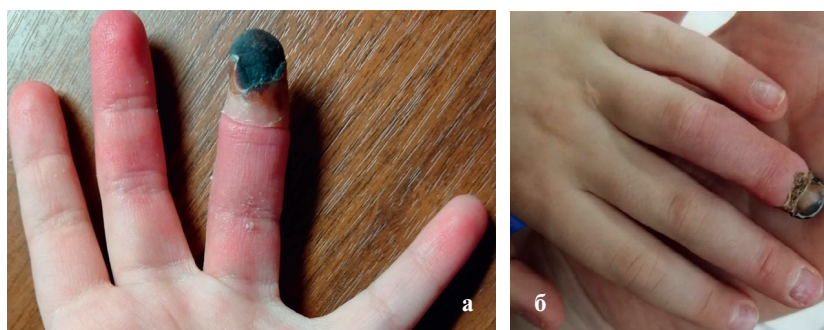


Рис. 3. Внешний вид пальцев с внутренней (а) и тыльной (б) сторон на 20-й день пребывания в стационаре — при выписке (свойственность авторов).

Fig. 3. The appearance of the fingers on the 20th day of hospitalization — at discharge (property of the authors).

варфарин отменен, начата терапия надропарином кальция в дозе 200 ЕД/кг/сут подкожно 2 раза в сутки и пентоксифиллином 5 мг/кг/сут перорально с целью улучшения микроциркуляции. После отмены варфарина наблюдалась положительная динамика показателей гемостаза (см. таблицу).

Консультация ревматолога и отрицательные результаты исследований на антифосфолипидный синдром позволили исключить развитие некроза пальцев на фоне антифосфолипидного синдрома. Ребенку была подобрана комбинированная диуретическая и антикоагулянтная терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика по восстановлению микроциркуляции пальцев. После подготовки на 12-е сутки после госпитализации было проведено рентгенэндоваскулярное закрытие больших аортолегочных коллатералей.

На 17-е сутки пребывания в стационаре некротическая ткань сохранялась только на дистальной фаланге IV пальца, кожа II и III пальцев была на стадии заживления после отхождения струпа. По результатам консультации с гематологом и клиническим фармакологом было принято решение о переводе пациента на микронизированный ривароксабан с подбором дозы по уровню анти-Ха активности. Суточная доза ривароксабана составила 2,5 мг.

На момент выписки (20-е сутки пребывания в стационаре) были купированы отечный синдром и тахикардия. Размеры печени сократились (1,5 см ниже края правой реберной дуги). На фоне диетотерапии уровень альбумина в крови увеличился до 35 г/л. Кожа III и IV пальцев левой кисти — в стадии заживления после отхождения струпа (рис. 3). Некротическая ткань сохранялась только на дистальной фаланге IV пальца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. 2015. [Federal Clinical Guideline for Providing Medical Care to Children with Congenital Heart Disease 2015.

(in Rus.)). http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vps.pdf (активна на 18.12.2019)

2. Pate N., Jawed S., Nigar N., Junaid F., Asia A., Abdullah F. Frequency and pattern of congenital heart defects in a tertiary

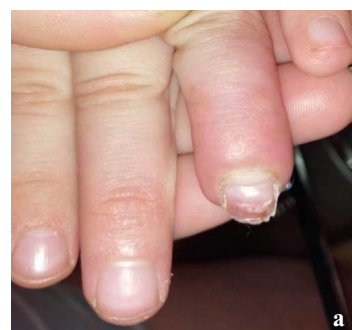


Рис. 4. Внешний вид кожи пальцев через 3 мес после выписки (свойственность авторов).

Fig. 4. The appearance of the skin of the fingers 3 months after discharge (property of the authors).

Боль отмечалась при пальпации и прикосновении к предметам. Через 3 мес кожа приобрела нормальный вид, дистальная фаланга IV пальца находилась в стадии заживления после отхождения струпа (рис. 4)

Заключение

Тромботические осложнения у детей после хирургических вмешательств считаются относительно редкими в силу «физиологической защищенности», но требуют пристального внимания в связи с потенциальной угрозой жизни. Описанный клинический случай демонстрирует осложнение в детской кардиологической практике у ребенка после многоэтапной коррекции врожденного порока сердца. Таким образом, большое значение имеет своевременное выявление возможного риска развития тромботических осложнений с целью адекватного планирования антикоагулянтной терапии. Дети после кардиохирургической коррекции цианотичных врожденных пороков сердца находятся в группе высокого риска развития тромботических осложнений, что требует расширенного исследования системы гемостаза на этапе предоперационной подготовки с целью предупреждения и лечения уже возникших тромбозов.

- care cardiac hospital of Karachi. Pak J Med Sci 2016; 32(1): 79–84. DOI: 10.12669/pjms.321.9029
3. Giglia T.M., Massicotte M.P., Tweddell J.S., Barst R.J., Bauman M., Erickson C.C. et al. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. J Circulation 2013; 128: 2622–2703. DOI: 10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a
4. Ozelo M.C. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory. Thromb Res 2012; 1: S23–26. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.265
5. Simone B., De Stefano V., Leoncini E., Zacho J., Martinelli I., Emmerich J. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol 2013; 28(8): 621–647. DOI: 10.1007/s10654-013-9825-8
6. Manlhiot C., Brandão L.R., Schwartz S.M., Sivarajan V.B., Williams S., Collins T.H., McCrindle B.W. Management and Outcomes of Patients with Occlusive Thrombosis after Pediatric Cardiac Surgery. J Pediatr 2016; 169:146–153. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.046
7. Dargaud Y., Meunier S., Negrier C. Hemophilia and thrombophilia: an unexpected association. J Haemophilia 2004; 10(4): 319–326. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00906.x
8. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C Deficiency. Haemophilia 2008; 14(6): 1214–1221. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x
9. Manlhiot C., Menjak I.B., Brandão L.R., Gruenwald C.E., Schwartz S.M., Sivarajan V.B. et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. J Circulation 2011; 124: 1511–1519. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006304
10. Van Ommen C.H., Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. Front Pediatr 2017; 5: 50. DOI: 10.3389/fped.2017.00050
11. Menon N, Sarode R, Zia A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis. Blood Adv 2018; 2(2): 142–145. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012047
12. Dargaud Y., Cruchaudet B., Lienhart A., Coppéré B., Ninet J., Négrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(4): 407–409. DOI: 10.1097/00001721-200306000-00013
13. Petäjä J., Peltola K. Venous thrombosis in pediatric cardiac surgery. J Cardiothoracic Vascular Anesthesia 1994; 11(7): 889–894. DOI:10.1016/s1053-0770(97)90129-4
14. Despoina D., Papanas P., Karadimas E., Polychronidis A. Warfarin-induced skin necrosis. Ann Dermatol 2014; 26(1): 96–98. DOI: 10.5021/ad.2014.26.1.96
15. Chan Y.C., Valenti D., Mansfield A.O., Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg 2000; 87(3): 266–272. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01352.x

Поступила: 11.11.19

Received on: 2019.11.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

CHARGE-синдром

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, О.К. Горкина, П.В. Павлов, М.Л. Захарова, Д.В. Бреусенко

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

CHARGE syndrome

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, O.K. Gorkina, P.V. Pavlov, M.L. Zaharova, D.V. Breusenko

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

В статье приводятся данные литературы и описание клинического наблюдения CHARGE-синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования у ребенка 3 лет 7 мес. Название синдрома — аббревиатура, образованная от терминов, означающих характерные врожденные пороки развития: «С» coloboma — колобома сосудистой оболочки, диска зрительного нерва, «Н» heart defects — сердечно-сосудистые аномалии, «А» atresia of choanae — атрезия или стеноз хоан, «R» retardation of growth and development — дефицит роста, отставание в развитии, «G» genital anomalies — аномалии половых органов, «E» ear abnormalities and sensorineural hearing loss — аномалии органа слуха.

Особенность представляемого клинического случая состоит в ранней диагностике CHARGE-синдрома, проявляющегося двусторонней колобомой сосудистой оболочки и диска зрительного нерва; односторонним парезом лицевого нерва; врожденным пороком сердца (открытый аортальный проток); задержкой роста, психомоторного и психоречевого развития; крипторхизмом; двусторонней аномалией наружного уха (короткое, широкое, без мочки и внешнего завитка), нейросенсорной тугоухостью; двусторонней гипоплазией почек, хронической болезнью почек.

Ключевые слова: дети, CHARGE-синдром, колобома, нейросенсорная тугоухость, аномалии сердца, почек, ушей, костной системы, гипогонадизм.

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К., Павлов П.В., Захарова М.Л., Бреусенко Д.В. CHARGE-синдром. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 116–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121

The article provides literature data and description of the clinical case of CHARGE syndrome with an autosomal — dominant type of inheritance in a child of 3 years and 7 months. The name of the syndrome is formed by the first letters of the characteristic congenital malformations: “C” (coloboma) — optic disc coloboma, “H” (heart defects) — cardiovascular abnormalities, “A” (atresia of choanae) — atresia or stenosis of choan, “R” (retardation of growth and development) — growth deficit, developmental delay, “G” (genital anomalies) — genital anomalies, “E” (ear abnormalities and sensorineural hearing loss) — hearing organ abnormalities.

A feature of the clinical case is the early diagnosis of CHARGE syndrome, manifested by bilateral optic disc coloboma; unilateral paresis of the facial nerve; congenital heart disease (open aortic duct); retardation of growth, psychomotor and psycho-speech development; cryptorchidism; bilateral anomaly of the outer ear (short, wide, absence of the lobe and external curl), sensorineural hearing loss; bilateral renal hypoplasia, chronic kidney disease.

Key words: children, CHARGE syndrome, coloboma, sensorineural hearing loss, abnormalities of the heart, kidneys, ears, skeletal system, hypogonadism.

For citation: Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Gorkina O.K., Pavlov P.V., Zaharova M.L., Breusenko D.V. CHARGE syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 116–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121

CHARGE-синдром (OMIM 214800) обусловлен мутациями в гене *CHD7* (локус 8q12.2), который кодирует ДНК-связывающий белок 7 хромодоменной геликазы (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7) [1–5]. В литературе описан фенотип, вызванный мутацией в гене семафорин-3Е

(SEMA3E; 608166) в хромосоме 7q21 [5]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, чаще встречается спорадически, так как связан с мутациями, возникающими *de novo* [1–5]. Распространенность CHARGE-синдрома в детской популяции 1 : 12 000 [5].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
ORCID ID: 0000-0002-5881-0124

e-mail: jannalevi@gmail.com

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

Горкина Оксана Константиновна — асс. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
ORCID: 0000-0002-2527-9023

Павлов Павел Владимирович — д.м.н., доц., зав. кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
ORCID: 0000-0002-4626-201X

Захарова Мария Леонидовна — д.м.н., доц. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-6410-3533

Бреусенко Дмитрий Витальевич — к.м.н., зав. отделением оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
ORCID: 0000-0003-2983-4124

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

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(1)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(1)

Название синдрома — аббревиатура, образованная от терминов, означающих характерные аномалии развития [1, 2, 6–8]:

- «C» (coloboma) — одно- или двусторонняя колобома радужки, сетчатки, сосудистой оболочки, диска зрительного нерва с микрофтальмией или без таковой;
- «H» (heart defects) — аномалии сердечно-сосудистой системы;
- «A» (atresia of choanae) — одно- или двусторонняя атрезия либо стеноз хоан;
- «R» (retardation of growth and development) — дефицит роста, отставание в развитии;
- «G» (genital anomalies) — аномалии половых органов;
- «E» (ear abnormalities and sensorineural hearing loss) — аномалии органа слуха.

CHARGE-синдром характеризуется основными 6 признаками, однако еще более 20 врожденных аномалий могут встречаться в различных вариациях [6, 8–10].

Впервые описание CHARGE-синдрома представили В.Д. Hall (1979) и Н.М. Hittner и соавт. (1979), которые обратили внимание, что при наличии у пациента атрезии хоан следует искать ряд других аномалий [1, 2, 8]. Основные диагностические признаки CHARGE-синдрома: колобома радужки, сетчатки, сосудистой оболочки, диска зрительного нерва, микрофтальмия (у 80–90% больных); одно-/двусторонняя костная или мембранная атрезия/стеноз хоан (у 50–60%); аномалии черепных нервов: I пары (гипо- или аносмия), VII пары (одно- или двусторонний парез лицевого нерва; у 40%); VIII пары (гипоплазия слухового нерва); IX/X пар (нарушение глотания; у 70–90%); аномалии органа слуха в виде гиперэластичного, короткого, широкого, с небольшой или отсутствующей мочкой, не сформированным внешним завитком наружного уха; отсутствием треугольной формы ладьевидной впадины; аномалии среднего уха (смешанная, проводящая или сенсорная потеря слуха с клиновидной аудиограммой, Mondini-дефект — неполная улитка, только с половиной оборотов вместо обычных двух с половиной), аномалии височных костей, отсутствующие или гипопластические полукруглые каналы (у 80–100%) [1, 2, 8–10].

К второстепенным диагностическим признакам CHARGE-синдрома относятся: гипоплазия гениплатий (микропенис и крипторхизм у мальчиков, гипоплазия половых губ у девочек), задержка полового созревания, гипогонадотропный гипогонадизм (у 50–60% больных); умственная отсталость/задержка развития (у 100%); низкорослость с дефицитом гормона роста или без такового (у 70–80%); сердечно-сосудистые аномалии (тетрада Фалло, дефекты атриовентрикулярного канала, аномалии аортальной арки; у 75–85%); расщелина губы и/или неба (у 15–20%); трахеэзофагальная фистула (у 15–20%);

характерный лицевой фенотип (квадратное лицо с широким выдающимся лбом, широкая переносица, широкий кончик носа; у 70–80%) [1, 2, 8–12]. Описаны поражения других органов и систем: аномалии почек (дисгенезия/гипоплазия, подковообразная почка, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), аномалия DiGeorge (гипоплазия тимуса, околощитовидных желез), омфалоцеле, или пупочная грыжа, сколиоз, аномалии кистей рук (полифалангия, полидактилия, эктродактилия), деформация стоп [1, 2, 8–12].

Диагноз CHARGE-синдрома ставится при наличии у пациента 4 или 3 основных и 3 второстепенных диагностических характеристик. При наличии одного или 2 основных и нескольких второстепенных признаков диагноз CHARGE-синдрома возможен [1, 2, 8–12].

Из 4 наблюдаемых детей с редким CHARGE-синдромом приводим клинический случай.

Клиническое наблюдение. Пациент — мальчик И. 3 лет 7 мес. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, родился в срок с массой тела 3590 г, длиной 55 см. При рождении состояние тяжелое: асфиксия, дыхательная недостаточность III степени. С периода новорожденности ребенок наблюдается неврологом по поводу резидуального поражения ЦНС, псевдобульбарного синдрома, задержки психомоторного развития, пареза лицевого нерва справа. В связи с нарушением глотания при аспирации с 1 мес ребенок находился на зондовом питании (назогастральный зонд) до 1 года. В возрасте 13 мес у ребенка предположена тугоухость, на основании клинических проявлений генетиком предположен CHARGE-синдром. Мальчик с периода новорожденности воспитывается в психоневрологическом доме ребенка.

В 1 год 10 мес ребенок поступил в отделение оториноларингологии клиники СПбГПМУ для сурдологического обследования. При поступлении у пациента выявлена задержка психомоторного и психоречевого развития. Ходить, стоять, сидеть самостоятельно без поддержки не может. Навыков самообслуживания нет. В зондовом питании не нуждается, способен глотать измельченную пищу. Имеется асимметрия лица за счет пареза лицевого нерва справа. Поведенческие реакции на звуковые стимулы в диапазоне речевых частот нестабильные (за счет неврологической симптоматики), отмечаются при интенсивности стимула 80–100 дБ. Речевая продукция представлена гласными звуками. Реакция на обращенную речь отсутствует. Отоскопия: заушные области не изменены, при пальпации и перкуссии безболезненны. Уши гиперэластичные (рис. 1). Наружные слуховые проходы сужены в костных отделах, барабанные перепонки мутные, просвечивает экссудат, опознавательные пункты барабанных перепонки четко не визуализируются. Результаты сурдологического обследования: тимпанометрия справа и слева тип «В» (характерен для экссудатив-

ного отита); задержанная, вызванная отоакустическая эмиссия отсутствует слева и справа; отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ОАЭПИ) отсутствует слева и справа; коротколатентные стволовые вызванные потенциалы КСВП (СЕ — Chirp, воздушный телефон): справа, слева более 100 дБ нПС, слева зарегистрирован низкоамплитудный микрофонный потенциал, справа микрофонный потенциал не зарегистрирован. КСВП (СЕ — Chirp, костный телефон): справа, слева более 50 дБ нПС (рис. 2). Поведенческая аудиометрия — нестабильные реакции в диапазоне речевых частот на тональные стимулы 80–100 дБ нПС, что соответствует IV степени тугоухости (коррелируют с результатами КСВП).

Мальчику проведен курс консервативной терапии с последующим двусторонним шунтированием барабанных перепонок. В результате обследования диагностирована хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени, слева по типу слуховой нейропатии. Произведено бинауральное слухопротезирование сверхмощными аппаратами заушного типа; регулярно проводятся занятия со специальным педагогом по развитию речи.

В возрасте 2 лет 1 мес ребенок обследован в специализированной нефрологической клинике СПбГПМУ. При осмотре обращают внимание выраженная асимметрия лица, задержка психоречевого развития, пониженное питание (масса тела 12,2 кг), задержка роста (84,5 см), хроническая белково-энергетическая недостаточность II степени, смешанного генеза. Рост ребенка в 3 года 7 мес 84,5 см, что соответствует 1-му центильному интервалу ребенка 2,5-летнего возраста. Отмечены сколиоз, полифалангия (удвоение ногтевой фаланги) большого пальца левой кисти (рис. 3). Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, правое яичко отсутствует, выявлены генитальная гипоплазия, гипоспадия, крипторхизм, микропенис, фимоз.

По данным ультразвукового исследования, объем почек снижен: правая почка — 50×22×24,6 см; объем 14,34 см³ (норма 22,6 см³), левая почка — 55×23,5×26 см; объем 17,8 см³ (норма 23 см³). Констатирована двусторонняя гипоплазия почек. В возрасте 2 года 1 мес у ребенка скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz составляла 91,4 мл/мин/1,73 м², в возрасте 3 года 7 мес — 68,8 мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек, стадии 2 (ХБП С2).

У пациента диагностирован врожденный порок сердца — открытый аортальный проток, открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 0. По данным эхокардиографии, сердце и магистральные сосуды сформированы правильно, клапанный аппарат без патологии, патологический объем жидкости в перикардиальной полости не выявлен, признаки выраженной перегрузки сердца, дилатации камер,

легочной гипертензии не обнаружены. Определяются открытое овальное окно до 2 мм, открытый аортальный проток диаметром до 3,5 мм. Электрокардиография: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 130 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая брадиаритмия стоя.

При неврологическом исследовании выявлено резидуально-органическое поражение ЦНС. Диффузная мышечная гипотония. Парез n. facialis справа. Задержка психомоторного, психоречевого развития. Псевдобульбарный синдром. При офтальмологическом исследовании диагностирована колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, правостороннее сходящееся косоглазие.

Таким образом, комплексное обследование выявило у ребенка 5 основных и 2 второстепенных критерия диагностики CHARGE-синдрома со стороны органов мочевой и половой систем (двусторонняя гипоплазия почек, гипоплазия гениталий — микропенис, крипторхизм, фимоз); сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца без гемодинамически значимых нарушений); зрительного аппарата (колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, правостороннее сходящееся косоглазие); слухового аппарата (аномалия формы ушных раковин,



Рис 1. Ушные раковины у ребенка И. с CHARGE-синдромом: короткие, широкие, в форме чашечки, мочки отсутствуют, внешние завитки не сформированы.

Fig 1. Auricles in the child I. with CHARGE-syndrome: short, wide, cup-shaped, no lobes, no external curls formed.

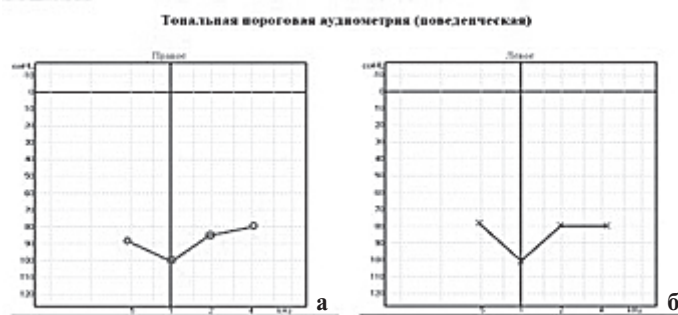


Рис. 2. Поведенческая тональная пороговая аудиометрия у ребенка И. с CHARGE-синдромом.

а — правая; б — левая. Остальные пояснения в тексте.

Fig. 2. Behavioral tonal threshold audiometry in the child I. with CHARGE syndrome.

а — right; б — left. Other explanations in the text.



Рис 3. Полифалангия (удвоение ногтевой фаланги) большого пальца левой кисти у ребенка И. с CHARGE-синдромом.

Fig 3. Polyphalangia (doubling of the nail phalange) of the thumb of the left hand in the child I. with CHARGE syndrome.

хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость IV степени, слева по типу слуховой нейропатии, двусторонний экссудативный отит); нервной системы (резидуально-органическое поражение ЦНС, задержка психоречевого развития, парез лицевого нерва справа, асимметрия лица, диффузная мышечная гипотония, псевдобульбарный синдром); костной системы (сколиоз, полифалангия); задержка роста, хроническая белково-энергетическая недостаточность II степени.

Обсуждение

Считают, что наиболее опасен для жизни пациентов с CHARGE-синдромом период новорожденности [2, 7, 8, 9, 12]. Двусторонняя атрезия хоан вызывает респираторный дистресс-синдром, требующий немедленной реанимации. Односторонняя атрезия хоан может оставаться не диагностированной до тех пор, пока у ребенка не проявится постоянная односторонняя ринорея [10, 11, 13]. В нашем наблюдении у мальчика в настоящее время атрезия хоан не установлена, периодическая ринорея связана с частыми простудными заболеваниями.

Аспирация и нарушения глотания у детей с CHARGE-синдромом в основном являются результатом аномалий IX/X пары черепных нервов, встречается при атрезии хоан или расщеплении неба. Кормление детей сопровождается кашлем, удушьем, носовой регургитацией, аспириванием и/или гастроэзофагеальным рефлюксом [7, 13, 14]. Проблемы с дыханием чаще связаны с атрезией хоан, но также могут быть вторичными по отношению к аспирации содержимого желудка (гастроэзофагеальный рефлюкс), возможно развитие рецидивирующей пневмонии [2, 12–14]. У нашего пациента в первый год жизни отмечались трудности с кормлением и нарушения глотания, обусловленные псевдобульбарным синдромом. В настоящее время сохраняется периодический аспирационный синдром, с которым связаны проблемы с дыханием, в раннем детстве ребенок долгое время получал питание через назогастральный зонд.

Врожденные пороки сердца встречаются у 75 – 85% детей с CHARGE-синдромом [1, 2, 8, 9, 12–15]. У нашего пациента выявлен открытый аортальный проток без нарушения гемодинамики. Колобома определяется у 80% больных [1, 2, 12–15]. У мальчика выявлена двусторонняя колобома – ретинальная и диска зрительного нерва, правостороннее сходящееся косоглазие.

Потеря слуха служит наиболее характерным проявлением CHARGE-синдрома [2, 12, 15]. Парез лицевого нерва сочетается с сенсоневральной потерей слуха [7, 16, 17,], что отмечено в нашем наблюдении. У мальчика выявлены характерная аномалия ушных раковин, глухота нейросенсорного типа, хроническая двусторонняя тугоухость IV степени, слева слуховая нейропатия. Отсутствие или гипоплазия полукружных каналов ухудшает равновесие, способствует задержке двигательной активности детей [2, 11, 12, 16, 17], что не диагностировано в описываемом клиническом случае.

В 50–60% случаев пациенты имеют генитальную патологию [18, 19]. В нашем наблюдении у мальчика выявлены микропенис, крипторхизм, фимоз.

Одно- или двусторонний парез лицевого нерва имеется у 50% больных [2, 8, 9, 12, 20]. Сообщается о мультисистемном нарушении развития, в том числе гипоплазии мозжечка [20]. В нашем наблюдении у ребенка диагностированы резидуально-органическое поражение ЦНС, мышечная гипотония, задержка психомоторного, психоречевого развития, псевдобульбарный синдром.

У 30% пациентов наблюдаются клинодактилия, полидактилия, контрактуры, брахидактилия, гипермобильность, отсутствие ребер и аномальные позвонки, сколиоз [2, 8, 9, 21]. У наблюдаемого пациента выявлены сколиоз, полифалангия большого пальца левой кисти.

При CHARGE-синдроме описаны дисплазия, гипоплазия, агенезия почек, подковообразная почка, гидронефроз уретеронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дивертикул мочевого пузыря, стеноз уретры с прогрессированием в хроническую болезнь почек, что определяет неблагоприятный прогноз [3, 20–23]. У представленного нами пациента установлены двусторонняя гипоплазия почек, хроническая болезнь почек стадии 2, что относится к второстепенным признакам синдрома [1, 2, 12, 18–20].

Дифференциальная диагностика проводилась с синдромом делеции 22q11.2, папиллоренальным синдромом, синдромами Каллмана (Kallman), Кабуки I тип (Kabuki), Жубера II тип (Joubert) I, кошачьего глаза, брахиооторенальным (BOR), с врожденной атрезией хоан, VACTERL-ассоциацией [2, 3, 21–23].

Диагностика CHARGE-синдрома у пациентов основывается на результатах специализированного исследования и заключения офтальмолога, отоларинголога, сурдолога, невролога, кардиолога, гастро-

энтеролога, ортопеда, нефролога, молекулярно-генетического тестирования и консультации генетика. Ведение пациентов включает комплексный подход с применением высокотехнологических методов обследования и терапии.

Прогноз заболевания зависит от степени тяжести врожденных аномалий. Поражение органов мочевой системы при CHARGE-синдроме нередко уже в детском возрасте прогрессирует в хроническую болезнь почек. Трансплантация почек продлевает жизнь детей с редкими наследственными синдромами и аномалией почек, прогрессирующих в терминальную стадию почечной недостаточности [23]. Развитие медицинской генетики способствует большим успехам в терапии генетически детерминированных заболеваний, большин-

ства которых является орфанными. Повышению эффективности медицинской помощи детям с наследственной патологией способствует раннее установление диагноза [24]. Прогресс педиатрической науки, в том числе нефрологии, основан на достижениях генетики, что обеспечит своевременную постановку диагноза и проведение необходимого лечения для охраны здоровья детей [25].

Заключение

Представлено клиническое наблюдение пациента с CHARGE-синдромом с сочетанными аномалиями развития органов и систем, включающих 5 основных признаков и 2 второстепенных. Особенность данного клинического наблюдения состоит в отсутствии у пациента атрезии хоан.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders CHARGE syndrome [Electronic resource] Electronic data. <http://www.omim.org/free>Title of screen/> 2019
2. Hsu P., Ma A., Wilson M., Williams G., Curotta J., Munns C F. et al. CHARGE syndrome: A review. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 504–511. DOI: 10.1111/jpc.12497
3. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб: «Левша. Санкт-Петербург», 2015;104. [Leviashvili J.G., Savenkova N.D. Handbook of hereditary syndromes with kidney pathology in children. N.D. Savenkova (ed.). SPb: «Levsha. Sankt-Peterburg», 2015; 104. (in Russ.)]
4. Vissers L.E.L.M., van Ravenswaaij C.M.A., Admiraal R., Hurst J.A., de Vries B.B.A., Janssen I.M. et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genet* 2004; 36: 955–957. DOI: 10.1038/ng1407
5. Bergman J.E.H., Janssen N., Hoefsloot L.H., Jongmans M.C.J., Hofstra R.M.W., van Ravenswaaij Arts C.M.A. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet* 2011; 48(5): 334–342. DOI: 10.1136/jmg.2010.087106
6. Issekutz K.A., Graham J.M., Prasad C., Smith I M., Blake K.D. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet* 2005; 133(3): 309–317. DOI: 10.1002/ajmg.a.30560
7. Blake K.D., Hartshorne T.S., Lawand C., Dailor A.N., Theilin J.W. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146(5): 585–592. DOI: 10.1002/ajmg.a.32179
8. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet* 2005; 133: 306–308. DOI: 10.1002/ajmg.a.30559
9. Dobbeltstein C., Peacocke S.D., Blake K., Crist W., Rashid M. Feeding difficulties in children with CHARGE syndrome: prevalence, risk factors, and prognosis. *Dysphagia* 2008; 23: 127–135. DOI: 10.1007/s00455-007-9111-6
10. de Geus C.M., Free R.H., Verbist B.M., Sival D.A., Blake K.D., Meiners L.C. et al. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(4): 450–464. DOI: 10.1002/ajmg.c.31593
11. Green G.E., Huq F.S., Emery S.B., Mukherji S.K., Martin D.M. CHD7 mutations and CHARGE syndrome in semicircular canal dysplasia. *Otol Neurotol* 2014; 35(8): 1466–1470. DOI:10.1097/MAO.0000000000000260
12. van Ravenswaaij-Arts C., Martin D.M. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(4): 397–406. DOI: 10.1002/ajmg.c.31592
13. White D.R., Giambra B.K., Hopkin R.J., Daines C.L., Rutter M.J. Aspiration in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(9): 1205–1209. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.03.030
14. Martin D.M., Salem-Hartshorne N., Hartshorne T.S., Scacheri P.C., Hefner M.A. 12th International CHARGE syndrome conference proceedings. *Am J Med Genet A* 2016; 170(4): 856–869. DOI: 10.1002/ajmg.a.37544
15. Meisner J.K., Martin D.M. Congenital heart defects in CHARGE: The molecular role of CHD7 and effects on cardiac phenotype and clinical outcomes. *Am J Med Genet* 2019. DOI: 10.1002/ajmg.c.31761
16. Morimoto A.K., Wiggins R.H., Hudgins P.A., Hedlund G.L., Hamilton B., Mukherji S.K., Telian S.A., Harnsberger H.R. Absent semicircular canals in CHARGE syndrome: radiologic spectrum of findings. *Am J Neuroradiol* 2006; 27(8): 1663–1671.
17. Abadie V., Wiener-Vacher S., Morisseau-Durand M.P., Porée C., Amiel J., Amanou L. et al. Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *Eur J Pediatr* 2000; 159(8): 569–574.
18. Xu C., Cassatella D., van der Sloot A.M., Quinton R., Hauschild M., DeGeyter C. et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med* 2018; 20(8): 872–881. DOI: 10.1038/gim.2017.197
19. Pinto G., Abadie V., Mesnage R., Blustajn J., Cabrol S., Amiel J. et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5621–5626. DOI: 10.1210/jc.2004-2474
20. Wright J.N., Rutledge J., Doherty D., Perez F. Cerebellar Heterotopias: Expanding the Phenotype of Cerebellar Dysgenesis in CHARGE Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2019; 40(12): 2154–2160. DOI: 10.3174/ajnr.A6280
21. Brock K.E., Mathieson M.A., Rooney B.L., Williams M.S. Quantitative analysis of limb anomalies in CHARGE syn-

- drome: correlation with diagnosis and characteristic CHARGE anomalies. *Am J Med Genet A* 2003; 15(1): 111–121.
22. Bergman J.E., de Ronde W., Jongmans M.C., Wolffjbuttel B.H., Drop S.L., Hermus A. et al. The results of CHD7 analysis IN clinically well-characterized patients with Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 858–862. DOI: 10.1210/jc.2011-2652
 23. Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Brzeski V.V., Papaian K.A. Long term follow-up of renal transplant recipient with Renal-Coloboma syndrome (RCS). *Pediatr nephrol* 2019; 34(10): 1925. DOI: 10.1007/s00467-019-04325-4
 24. Николаева Е.А., Семякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semjachkina A.N. Modern possibilities of baking hereditary diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14. (in Russ.)] DOI: 10/21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
 25. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длина, П.В. Новикова. М.: Оверлей 2014; 348. [Hereditary diseases of the urinary system in children. Guide for doctors M.S. Ignatova, V.V. Dlin, P.V. Novikov (eds). Moscow: Overley, 2014; 348 (in Russ.)]

Поступила: 19.11.19

Received on: 2019.11.19

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.

Комплексный подход катamnестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

А.К. Миронова¹, М.И. Пыков², К.В. Ватолин², И.М. Османов¹

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

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

Integrated approach of follow-up observation of children under 3 years old born with very low and extremely low body weight

А.К. Mironova¹, М.И. Pykov², К.В. Vatinin², I.M. Osmanov¹

¹Bashlayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Ежегодно в мире более 15 млн детей рождаются недоношенными. На примере клинического случая показана важность комплексного подхода катamnестического наблюдения детей от 0 до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Изучена эффективность функционирования центра восстановительного лечения для детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на базе крупной многопрофильной детской больницы г. Москвы ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» в период 2012–2018 гг. Показано, что организация такого центра является актуальной задачей для комплексной оценки состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также для динамического и своевременного проведения диагностических исследований и применения оптимальных методов лечения выявленных патологических изменений. Разработка дифференцированных программ диспансеризации и реабилитации данной группы детей должна включать оптимальный протокол динамического наблюдения. Это позволит снизить как уровень заболеваемости и инвалидизации, так и улучшить качество жизни и социальную адаптацию детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, последующее наблюдение, центр восстановительного лечения.

Для цитирования: Миронова А.К., Пыков М.И., Ватолин К.В., Османов И.М. Комплексный подход катamnестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 122–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-122-127

Annually more than 15 million children are born prematurely in the world. The clinical case illustrates the importance of an integrated approach for follow-up observation of children from 0 to 36 months old, born with very low and extremely low body weight. We studied the effectiveness of the Rehabilitation Center for children born with very low and extremely low body weight on the basis of a large multidisciplinary Bashlayeva children's hospital in Moscow 2012–2018. This center is necessary for a comprehensive assessment of the health status of children born with very low and extremely low body weight, as well as for the dynamic and timely diagnostics and the application of optimal treatment of revealed pathological changes. The development of differentiated programs for medical examination and rehabilitation of this group of children should include an optimal protocol of dynamic monitoring. It will reduce both the rate of incidence and disability, and improve the quality of life and social adaptation of children.

Key words: premature children, very low body weight, extremely low body weight, follow-up, rehabilitation center.

For citation: Mironova A.K., Pykov M.I., Vatinin K.V., Osmanov I.M. Integrated approach of follow-up observation of children under 3 years old born with very low and extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 122–127 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-122-127

Проблема выхаживания детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) приобрела особое значение с 2012 г. в связи с введением в Российской Федерации критериев живорожденности, рекомендуемых ВОЗ [1]. У каждого глубоко недоношенного ребенка в неонатальном периоде имеется перинатальная патология [1–4]. С наибольшей частотой у них диагностируют

поражения центральной нервной системы (ЦНС), дыхательные расстройства, раннюю анемию недоношенных, нарушение зрения и слуха. При рождении состояние детей тяжелое в первую очередь за счет наличия асфиксии и потребности в респираторной поддержке [5].

В период раннего детства происходят интенсивное двигательное, умственное, социально-эмоцио-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Миронова Алена Константиновна — к.м.н., зав. центром восстановительного лечения детей до 3 лет Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-7864-5090 e-mail: lyona_85@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Пыков Михаил Иванович — д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Ватолин Константин Владимирович — д.м.н., проф., доц. кафедры лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

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

нальное развитие, формирование зрения, слуха, речи, навыков самообслуживания [2]. При этом наличие сочетанной перинатальной патологии, включающей поражения ЦНС, внутриутробную инфекцию, аномалии развития, служат основной причиной тяжелых расстройств, вплоть до формирования инвалидности в будущем [4]. Это подтверждают статистические данные, свидетельствующие, что у 50% детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в возрасте старше года имеется неврологическая патология, такая как детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития, а также слепота и тугоухость. У большой группы глубоконедоношенных детей развиваются хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунодефицитные состояния и др. [1, 5–7].

Сочетанная патология недоношенных имеет возрастную динамику, характеризующуюся частичной компенсацией в постнеонатальном и младенческом возрасте [7–9]. Риск отставания в физическом развитии значительно увеличивается при наличии у ребенка дополнительных соматических и инфекционных заболеваний. У детей, родившихся недоношенными, перенесших критические состояния и неонатальную реанимацию, длительно сохраняется повышенный риск реализации психоневрологической и органной патологии в старшем возрасте [1, 7, 8]. Высокая частота развития осложнений диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к тактике выхаживания и наблюдения детей данной категории [10]. Требуется создание единой системы оценки здоровья для возможности прогнозирования исходов у недоношенных детей, что позволит сократить удельный вес инвалидности и улучшить качество жизни детей. Большую роль при этом играет своевременное использование комплексных методов диагностики, позволяющих прогнозировать дальнейший исход.

В настоящее время очевидна необходимость длительного наблюдения детей данной группы в специализированных центрах. Одна из существующих в настоящий момент систем – трехуровневая система наблюдения и лечения детей с ОНМТ и ЭНМТ. Первые два этапа выхаживания осуществляются в реанимации и отделении патологии новорожденных. Третий этап – комплексное наблюдение в центрах восстановительного лечения или кабинетах катamnестического наблюдения. Внедрение такой системы наблюдения предусматривает минимизацию резидуальных последствий заболеваний периода новорожденности. Однако пока отсутствуют единые стандарты организации данных этапов наблюдения недоношенных детей не только в нашей стране, но и в мире. Так, до сих пор нет единого понимания необходимой длительности последующего наблюдения и медицинского сопровождения недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. Например, в России она состав-

ляет 3 года, в Португалии 5 лет, в большинстве европейских стран 2 года, в Бельгии 8 лет [6, 10].

Организация третьего уровня наблюдения детей данной группы в Российской Федерации четко не регламентирована нормативно-правовой базой. Так, в рамках модернизации московского здравоохранения 11.08.2011 г. был издан приказ №724 «О создании центров восстановительного лечения для детей от 0 до 3 лет жизни, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ», при этом такие центры были организованы в нескольких многопрофильных детских больницах [11]. На базе ряда перинатальных центров организованы кабинеты катamnеза детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. При этом следует учитывать существенные различия в организации маршрутизации этих пациентов с учетом формирования данных центров в учреждениях разного профиля.

Отсутствие единой системы организации этапов оказания помощи глубоконедоношенным детям затрудняет налаживание преемственности как на уровне первых трех этапов, так и в последующем с амбулаторными центрами [12–14]. Нет единых стандартов необходимого объема оказания медицинской помощи в рамках программы территориальных государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на этапе амбулаторного наблюдения. При этом для практического здравоохранения необходима разработка медико-организационного стандарта динамического наблюдения за недоношенными детьми после выписки из стационара [13]. Создание системы оценки здоровья и прогнозирования исходов для недоношенных детей, перенесших критические состояния в периоде новорожденности, позволит сократить удельный вес неблагоприятных исходов, связанных с инвалидностью, улучшить качество жизни детей и усовершенствовать систему оказания медицинской помощи. Требуется осуществление комплексного наблюдения с целью изучения отдаленных последствий у детей данной группы и повышения качества оказания медицинской помощи младенцам с ОНМТ и ЭНМТ в периоде новорожденности и в первые годы жизни [9, 10, 13].

В 2012 г. в крупной многопрофильной детской больнице ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» был организован центр восстановительного лечения для детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Основная задача центра состоит в оказании консультативно-диагностической помощи, которую можно расценивать как третий этап медицинской помощи детям данной группы. Центр восстановительного лечения дополнил неонатальный комплекс больницы, который включает отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделение патологии новорожденных и отделение для недоношенных детей.

Такая модель организации медицинской помощи новорожденным позволяет сохранять междисципли-

нарный подход и четкую преемственность не только между указанными отделениями, но и между другими подразделениями больницы (нейрохирургическим, кардиологическим, уроandroлогическим, нефрологическим, неврологическим, офтальмологическим) при ведении детей данной группы [10]. Это является очень актуальным с учетом сочетанной патологии у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. При катamnестическом анализе заболеваемости было отмечено, что при поступлении под наблюдение центра восстановительного лечения у одного ребенка отмечалось не менее трех заболеваний. Ведущей патологией были болезни ЦНС, анемия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных. Кроме того, имелись ортопедические и хирургические заболевания — дисплазия тазобедренных суставов, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гемангиомы.

В течение года список уточненных диагнозов значительно расширился и пополнялся новыми нозологическими формами в основном за счет инфекционных болезней: ОРВИ, бронхиты, пневмонии, кишечные инфекции. Чаще бронхитами и пневмонией страдали дети с бронхолегочной дисплазией. Вместе с тем в возрасте старше 1 года у большинства детей наблюдался регресс имеющихся дыхательных нарушений, который проявлялся в значительном снижении частоты развития бронхитов и пневмоний.

Диагноз «детский церебральный паралич» к году имели 19%, задержку темпов психомоторного и речевого развития — 41%, у 12% констатирована полная или частичная отслойка сетчатки. В то же время 40% наблюдаемых к году не имели грубых нейросенсорных и соматических нарушений.

Особое значение приобретают комплексность, а также индивидуальный подход в определении показаний и планировании лечебных и реабилитационных мероприятий, направленных на достижение недоношенными детьми в течение нескольких лет жизни показателей развития, нормальных для их сверстников, родившихся в срок. Чем раньше выявлено неблагополучие в моторном, нервно-психическом развитии, тем раньше начинается программа реабилитации. Это позволяет быстрее компенсировать нарушения. Одно из достижений последних лет состоит в снижении частоты развития бронхиальной астмы у недоношенных детей к 3 годам жизни и улучшении показателей физического развития.

Ярким примером эффективного внедрения современных мер профилактики стало проведение курса пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции препаратом Паливизумаб. Исследования, проведенные в нашем центре, показали значительное снижение частоты обострений бронхолегочной дисплазии даже на фоне ОРВИ, что совпадает с данными других авторов [14, 15, 16].

В центре восстановительного лечения динамическое ежемесячное наблюдение проводится одновременно педиатром, окулистом, неврологом, сурдологом, ортопедом, врачом ультразвуковой диагностики, что позволяет родителям избежать многочисленных посещений медицинских учреждений. Цель последующего наблюдения — раннее выявление у ребенка отклонений в состоянии здоровья. Для детей разрабатывают индивидуальный комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий. Специалисты проводят физикальное обследование, оценку физического и психомоторного развития, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. С учетом возраста и нутритивного статуса корректируют питание, назначают препараты для профилактики и лечения анемии, рахита.

Все проблемы со здоровьем глубоководношенного ребенка сложно решить в раннем неонатальном возрасте. В связи с этим большое значение имеют не только улучшение показателей выживаемости, но и профилактика, ранняя диагностика и своевременная коррекция отклонений в состоянии их здоровья. Данная потребность подразумевает необходимость следующих мероприятий:

- совершенствование системы медицинского сопровождения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ;
- улучшение преемственности и взаимодействия педиатрической и специализированных служб различных медучреждений;
- внедрение в широкую практику персонифицированного подхода с разработкой дифференцированных программ.

Примером эффективного динамического мультидисциплинарного подхода, преемственности и удобной маршрутизации может служить следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай. Мальчик Д. родился 17.09.2014 г. у 29-летней женщины, от второй беременности, которая протекала с угрозой прерывания в I триместре и ОРВИ в III триместре. Роды преждевременные, на 24–25-й неделе беременности. Масса тела при рождении 780 г, длина 31 см, окружность головы 22 см, окружность груди 20 см.

Клинический диагноз: внутриутробная инфекция (внутриутробная пневмония). Бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелая. Открытый артериальный проток 1,6 мм, открытое овальное окно 2 мм. Анемия недоношенных. Церебральная ишемия II–III степени, кровоизлияния в сосудистые сплетения, судорожный синдром. Ретинопатия недоношенных II степени.

После рождения тяжесть состояния была обусловлена выраженной дыхательной недостаточностью, нарушением кровообращения, воспалительным процессом, неврологической симптоматикой. Проводилась комплексная терапия, включавшая респираторную поддержку (искусственная вентиляция легких

с рождения в течение 3 нед), антибактериальную, посиндромную терапию, коррекцию анемии, парентеральное питание. В возрасте 26 сут жизни после стабилизации состояния ребенок был переведен в отделение патологии недоношенных новорожденных. В полном объеме были продолжены лечебные мероприятия, направленные на ликвидацию воспалительного процесса в легких, купирование гемодинамических, неврологических нарушений, изменений свертывающей системы крови. Начат курс иммунизации препаратом Паливизумаб для предотвращения респираторно-синцитиальной инфекции.

После выписки из отделения патологии недоношенных ребенок наблюдался в центре восстановительного лечения для детей до 3 лет жизни. Осуществлялся контроль за физическим развитием, обеспечивались адекватное питание, коррекция дефицитного алиментарного состояния. Кроме того, для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции была продолжена плановая иммунизация препаратом Синагис в течение первых 2 лет жизни. Это позволило избежать обо-

стрений хронических процессов, развития обструктивных бронхитов и, как следствие, добиться более быстрой ремиссии легочного заболевания. Сопутствующие изменения в виде малых аномалий развития сердца требовали лишь наблюдения, проявлений недостаточности кровообращения не отмечалось. В течение 1-го года жизни была скорректирована анемия недоношенных. В неврологическом статусе определялись последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений.

В 7 мес при динамическом наблюдении было обнаружено, что голова имеет долихоцефалическую форму. На стыке теменных костей, по сагиттальному шву отмечено образование костного гребня. Незамедлительно с направляющим диагнозом: краниостеноз? ребенку было проведено обследование. По результатам ультразвукового исследования головного мозга и костей черепа было выявлено, что структуры головного мозга расположены правильно, дифференцировка сохранена, наружная ликворная система не расширена, отмечена легкая дилатация задних рогов боковых желудочков (справа 21 мм, слева 23 мм), очаговые изменения вещества

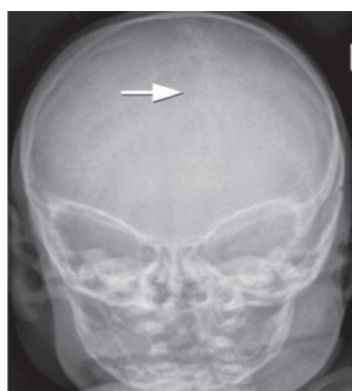


Рис. 1. Эхограмма, коронарное сечение: сагиттальный шов достоверно не визуализируется.

Fig. 1. Echogram, coronary section: the sagittal suture is not reliably visualized.

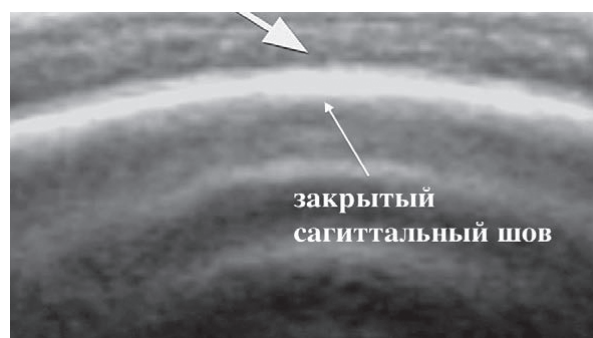


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма черепа в прямой проекции: сагиттальный шов достоверно не прослеживается.

Fig. 2. Overview x-ray of the skull in direct projection. The sagittal suture is not reliably traceable.

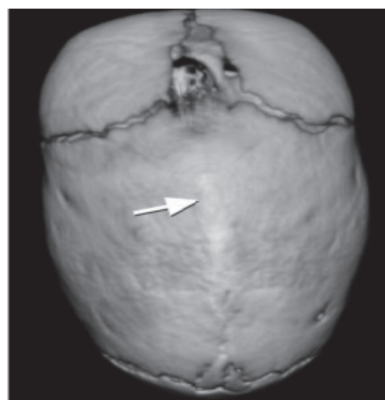


Рис. 3. Рентгеновская спиральная компьютерная томограмма, 3D-реконструкция: сагиттальный шов не прослеживается, видны коронарный и метапический швы.

Fig. 3. Computed tomogram, 3D-reconstruction: the sagittal suture is not traceable, coronary and metapic sutures are visible.

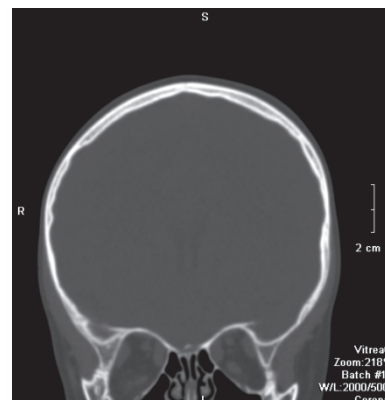


Рис. 4. Рентгеновская спиральная компьютерная томограмма: коронарный срез на уровне задних отделов глазниц, отмечается сращение сагиттального шва.

Fig. 4. Computed tomogram: coronary section at the level of the posterior parts of the orbit, there is a fusion of the sagittal suture.

головного мозга не обнаружены; лямбдовидный и коронарный швы определяются; сагиттальный шов достоверно не виден; правая и левая теменные кости по ходу сагиттального шва представлены целостной костной пластиной (рис. 1).

По результатам ультразвукового исследования была выявлена картина врожденной аномалии развития черепа — краниостеноз, сагиттальный синостоз, скафоцефалия. По результатам рентгенографии и рентгеновской спиральной компьютерной томографии данный диагноз был подтвержден (рис. 2–4).

Ребенок был немедленно госпитализирован в отделение нейрохирургии, где ему было произведено своевременное оперативное лечение: краниопластика и коррекция скафоцефалии. Прирост окружности черепа после операции нормализовался.

Как видно, кроме соматической и неврологической приобретенной патологии у данного ребенка

имелось врожденное заболевание, своевременно выявленное в процессе наблюдения и успешно купированное оперативным вмешательством. К 3 годам у мальчика психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту.

Таким образом, представленный случай демонстрирует эффективность комплексной оценки состояния здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, динамического и своевременного проведения диагностических исследований для выбора оптимальных методов лечения выявленных патологических изменений. Разработка дифференцированных программ диспансеризации и реабилитации детей данной группы должна включать оптимальный протокол динамического наблюдения. Это позволит снизить как уровень заболеваемости и инвалидизации, так и улучшить качество жизни и социальную адаптацию детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины 2013; 8 (1): 34–41. [Valiulina A.Ja., Akhmedeva E.N., Kryvkina N.N. Problems and prospects of successful nursing and rehabilitation of the children who were born with low and extremely low body weight. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 8(1): 34–41. (in Russ.)]
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2005; 640. [Barashnev Yu.I. Perinatal neurology. Moscow: Triada-Iks, 2005; 640. (in Russ.)]
3. Барашнев Ю.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 4: 41–46. [Barashnev Yu.I. The role of hypoxic-traumatic brain injuries in the formation of disability since childhood. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2006; 4: 41–46. (in Russ.)]
4. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни. Вестник современной клинической медицины 2013; 6 (1): 20. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V. The state of health of children with extremely low body weight at the birth during the remote periods of life. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6(1): 20. (in Russ.)]
5. Лазуренко С.Б. Анализ структуры патологических состояний новорожденных детей, приводящих к инвалидизации, и их отдаленные последствия. Российский педиатрический журнал 2009; 1: 49–52. [Lazurenko S.B. Analysis of the structure of pathological conditions of newborn children leading to disability and their remote consequences. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2009; 1: 49–52. (in Russ.)]
6. Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C.M., Cladis F., Davis P.J. Outcomes for Extremely Premature Infants. Anesthesia Analgesia 2015; 120(6): 1337–1351. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000705
7. Губанова А.Н., Проценко Е.В., Перетятко Л.П. Отдаленные исходы лечения и реабилитации новорожденных с экстремально низкой массой тела. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008; 541. [Gubanova A.N., Prochenko E.V., Peretyatko L.P. Remote outcomes of treatment and rehabilitation of newborns with extremely low body weight. Materials of the IV Congress of Obstetricians-Gynaecologists of Russia. Moscow, 2008; 541. (in Russ.)]
8. Демьянов Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006; 43–44. [Demyanov T.G., Grigor'yanc L.J., Avdeeva T.G., Rumyantsev A.G. Watching deeply premature children in their first year of life. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2006; 43–44. (in Russ.)]
9. Сахарова Е.С., Кешисьян Е.С. Принципы оказания помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(1): 40–45. [Saharov E.S., Keshishyan E.S. Principles of Assistance to Premature Children in the Post-Neonatal Period Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 40–45. (in Russ.)]
10. Шавалиев Р.Ф., Клетенкова Г.Р., Гайнетдинова Д.Д. Мультидисциплинарная этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией в условиях детской многопрофильной больницы. Вестник современной клинической медицины 2013; 6(1): 90–94. [Shavaliyev R.F., Kletenkova G.R., Gaynetdinova D.D. Multidisciplinary landmark rehabilitation of newborn children with perinatal pathology in the conditions of a children's multi-field hospital. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6(1): 90–94. (in Russ.)]
11. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 11.08.2011 №724 «Об организации центров восстановительного лечения детей до 3 лет жизни в стационарных лечебно-профилактических учреждениях» (вместе с «Примерным положением о центре восстановительного лечения детей до 3 лет жизни») <http://moscow-portal.info/2011/08/11/a23908.htm>. [Order of the Moscow Department of Healthcare of 11.08.2011 No. 724 «About the organization of the centers of recovery treatment and prevention facilities» <http://moscow-portal.info/2011/08/11/a23908.htm>].
12. Гончарова О.В., Соколовская Т.А., Куранов Г.В. Реабилитация детей: принципы и направления. Consilium Medicum

- (Приложение Педиатрия) 2015; 2: 5–9. [Goncharova O.V., Sokolovskaya T.A., Kuranov G.V. Rehabilitation of children: principles and directions. Consilium Medicum (Supplement Pediatrics) 2015; 2: 5–9. (in Russ.)]
13. Лебедева О.В., Полянина Э.З., Кирилочев О.К., Каширская Е.И. Абилизация глубоконедоношенных новорожденных: значение и перспективы развития. Астраханский медицинский журнал 2019; 1(14): 17–27. [Lebedeva O.V., Polyamina Eh.Z., Kirilochev O.K., Kashirskaya E.I. Abilitation of very premature newborns: significance and prospects for development. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2019; 1(14): 17–27. (in Russ.)] DOI: 10.17021/2019.14.1.17.27.
14. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., Mahadevia P.J., Xu Y., Fahrbach K., Welliver R.C.Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. Pediatric Crit Care Med 2011; 12(5): 580–588. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070990
15. Whelan B., Musters E., Murray A., Moore E., Lievaart L., Visser S. et al. Review of the homecare programmes for respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in Ireland and The Netherlands. Drugs Ther Perspect 2016; 32: 119–130. DOI: 10.1007/s40267-015-0275-0
16. Gutfraind A., Galvani A.P., Meyers L.A. Efficacy and Optimization of Palivizumab Injection Regimens Against Respiratory Syncytial Virus Infection. JAMA Pediatrics 2015; 169(4): 341–348. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3804

Поступила: 19.11.19

Received on: 2019.11.19

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.

Результаты применения спрея морской воды с экстрактом бурых водорослей в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии

Д.В. Конищев¹, А.М. Еловигов¹, А.И. Иванов¹, Д.В. Шабунин²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь, Россия

Results of use of seawater spray with brown algae extract in the early postoperative period in children after adenotomy

D.V. Konischev¹, A.M. Elovikov¹, A.I. Ivanov¹, D.V. Shabunin²

¹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russia

Одна из наиболее часто выполняемых операций в детском возрасте на ЛОР органах — аденотомия, которая обычно проводится под эндотрахеальным наркозом.

Цель исследования. Оценка эффективности применения спрея, содержащего морскую воду и экстракт бурых водорослей, в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии.

Характеристика детей и методы исследования. В отделе оториноларингологии Пермской краевой детской клинической больницы проведено обследование и оперативное лечение 24 пациентов в возрасте от 4 до 10 лет (12 мальчиков и 12 девочек). Всем пациентам выполнена аденотомия по поводу гипертрофии глоточной миндалины II–III степени, в послеоперационном периоде назначалась антибиотикотерапия в течение 5 дней. Пациенты были разделены на 2 группы: у детей 1-й группы (группа исследования, $n=12$) для ирригационной терапии полости носа и носоглотки использовался спрей Аквалор протект; у детей 2-й группы (группа сравнения, $n=12$) ирригационную терапию проводили с помощью спрея с изотоническим раствором хлорида натрия. Солевые растворы впрыскивали в каждую половину носа по 2 дозы 4 раза в течение 4 дней.

Результаты. По данным врачебного осмотра в группе исследования наблюдалось достоверное более выраженное улучшение по следующим показателям (оценки по визуальной аналоговой шкале): общее самочувствие ($p<0,05$), отек в полости носа ($p<0,05$), гиперемия слизистой оболочки полости носа ($p<0,05$), улучшение носового дыхания ($p<0,034$), наличие слизисто-геморрагических корочек в полости носа ($p<0,0001$), общие ощущения от препарата ($p<0,02$).

Заключение. Использование препарата, содержащего морскую воду и экстракт бурых водорослей, в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии более эффективно, чем применение назального спрея с изотоническим раствором.

Ключевые слова: дети, гипертрофия глоточной миндалины, экстракт бурых водорослей, морская вода, изотонический раствор хлорида натрия.

Для цитирования: Конищев Д.В., Еловигов А.М., Иванов А.И., Шабунин Д.В. Результаты применения спрея морской воды с экстрактом бурых водорослей в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 128–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-128-132

Adenotomy is one of the most common surgeries on the part of ENT organs in childhood, it is usually performed under endotracheal anesthesia.

Purpose. To evaluate the effectiveness of the spray containing sea water and brown algae extract in the early postoperative period in children after adenotomy.

Characteristics of the children and research methods. 24 patients aged from 4 to 10 years (12 boys and 12 girls) were examined and treated in the Otorhinolaryngology Department of the Perm Regional Children's Clinical Hospital. All patients underwent adenotomy due to hypertrophy of the pharyngeal tonsil of the II–III degree, they received antibiotics for 5 days after surgery.

The patients were divided into 2 groups: Group 1 (study group, $n=12$) used, Aqualor Protect spray for irrigation therapy of the nasal cavity and nasopharynx; Group 2 (comparison group, $n=12$) used a spray with isotonic sodium chloride solution for irrigation therapy. 2 doses of saline solution were sprayed into each nostril 4 times for 4 days.

Results. According to the medical examination, the study group demonstrated more pronounced improvement of the following indicators (visual analogue scale scores): overall health ($p<0.05$), swelling of the nasal cavity ($p<0.05$), hyperemia of the mucous membrane of the nasal cavity ($p<0.05$), improved nasal breathing ($p<0.034$), the presence of mucous-hemorrhagic crusts in the nasal cavity ($p<0.0001$), general feelings ($p<0.02$).

Conclusion. The spray with seawater and brown algae extract is more effective than nasal spray with isotonic solution in the early postoperative period in children after adenotomy.

Key words: children, adenoid hypertrophy, brown algae extract, sea water, isotonic solution of sodium chloride.

For citation: Konischev D.V., Elovikov A.M., Ivanov A.I., Shabunin D.V. Results of use of seawater spray with brown algae extract in the early postoperative period in children after adenotomy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 128–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-128-132

Одна из наиболее часто выполняемых операций в детской оториноларингологии — аденотомия — резекция гипертрофированной части глоточной миндалины для устранения обструкции. Распространенность

данной операции варьирует от 20 до 30% в условиях детского стационара. В настоящее время методом выбора является аденотомия под эндотрахеальным наркозом с применением эндоскопических технологий.

Ирригационная терапия полости носа и носоглотки традиционно осуществляется при лечении патологии носа, околоносовых пазух и в послеоперационном периоде ринологических операций. Для этого обычно используют изотонический и гипертонический растворы хлорида натрия или морской воды с концентрацией соли 0,9–3%. Систематические обзоры по использованию ирригационной терапии при острых респираторных заболеваниях и аллергическом рините в целом показали, что данный метод может быть ценным дополнительным средством, повышающим эффективность базисной терапии. Промывание полости носа изотоническим раствором хлорида натрия способствует размягчению и более легкому отхождению корок и густой вязкой слизи, что особенно важно при послеоперационном и атрофическом ринитах [1].

В ирригационной терапии наиболее широко применяются солевые растворы, в том числе растворы морской воды. Кроме того, в оториноларингологии используются эндоназальные спреи, в состав которых входят, помимо солевого раствора, лекарственные вещества или растительные экстракты. Аквалор протект – эндоназальный спрей, состоящий из раствора морской воды и экстракта бурых водорослей. Аквалор протект содержит слабогипертонический раствор морской воды, с концентрацией минеральных солей 15 г/л. Основные химические компоненты бурых водорослей – это органические вещества: альгиновая кислота, маннит, свободные и связанные аминокислоты, липиды, фукоидан, а также минеральные элементы, в том числе йод.

Лекарственные средства из морских водорослей используют в традиционной китайской медицине в течение по меньшей мере 500 лет. Фукоиданы представляют собой основной класс полисахаридов, обнаруживаемых в бурых водорослях (*Ascophyllum nodosum*). Данный вид отличается высоким содержанием L-фукозы и сульфатных эфирных групп и дает различные противовирусные [2, 3], противовоспалительные [4] и иммуномодулирующие эффекты [5, 6]. В частности, фукоиданы являются лигандами фагоцитарных рецепторов класса А

(SR-A), которые принадлежат к семейству образ-распознающих рецепторов. Известно также, что рецепторы SR-A представляют собой располагающиеся на поверхности клеток рецепторы к двухцепочечным РНК; таким образом, они могут участвовать в развитии противовирусных иммунных ответов [7]. За последнее время был проведен ряд исследований, которые обосновывают еще более широкое применение фукоиданов, выделяемых из бурых водорослей, благодаря их биологическим эффектам, включая антитромботический, антикоагулянтный, противоопухолевый [8].

Цель исследования: оценка терапевтической эффективности применения спрея Аквалор протект, содержащего морскую воду и экстракт бурых водорослей, в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница». Под наблюдением находились 24 пациента (12 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 3 до 7 лет с гипертрофией носоглоточной миндалины II–III степени в послеоперационном периоде после аденотомии с эндоскопической поддержкой под эндотрахеальным наркозом. Всем пациентам в послеоперационном периоде проводили базисную терапию, включавшую диету, антигистаминные препараты, антибиотики, со 2-го дня после операции применяли ирригационную терапию. Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа (группа исследования) состояла из 12 детей, у которых в послеоперационном периоде применяли эндоназальный спрей с раствором морской воды и экстрактом бурых водорослей (Аквалор протект); 2-я группа (группа сравнения) состояла также из 12 детей, которым в полость носа вводили спрей с изотоническим раствором хлорида натрия. Оба спрея применяли по 2 впрыскивания в каждую половину носа 4 раза в день в течение 4 дней.

Всем пациентам, помимо стандартного общего обследования и оториноларингологического осмотра, проводили эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки.

Для определения выраженности признаков воспаления тканей, количества отделяемого из носа, заложенности носа, характера носового дыхания, кровянистого отделяемого из носа, чувства сухости в носу, общих ощущений от применения препарата нами разработана цифровая рейтинговая шкала (визуальная аналоговая шкала для оценки каждого признака), по которой оценивались субъективные ощущения пациентов в баллах от 0 до 10. Клинические данные, включавшие риноскопические изменения (отек, гиперемия, корочки в полости носа, количество фибрина, объем и характер отделяемого, кровоточивость слизистой оболочки,

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Конищев Дмитрий Владимирович – асс. кафедры оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0003-0701-0167

Еловиков Алексей Михайлович – д.м.н., зав. кафедрой оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0002-5838-0996

Иванов Алексей Ильич – ординатор кафедры оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0002-1758-3842

614990 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Шабунин Дмитрий Викторович – зам. гл. врача Пермской краевой детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2689-4316

614000 Пермь, ул. Баумана, д. 22

признаки ее воспаления) определялись оториноларингологом в баллах от 0 до 10. Оценку результатов осуществляли на 1-й и 4-й дни послеоперационного периода.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0, использованы методы непараметрической статистической обработки по Вилкоксоу и Колмогорову–Смирнову.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов к 4-му дню послеоперационного периода отмечены улучшение носового дыхания ($p < 0,001$), прекращение выделения из полости носа. Однако, несмотря на хорошие результаты в обеих группах, при статическом анализе выявлены некоторые различия на 4-й день использования препаратов (рис. 1–3).

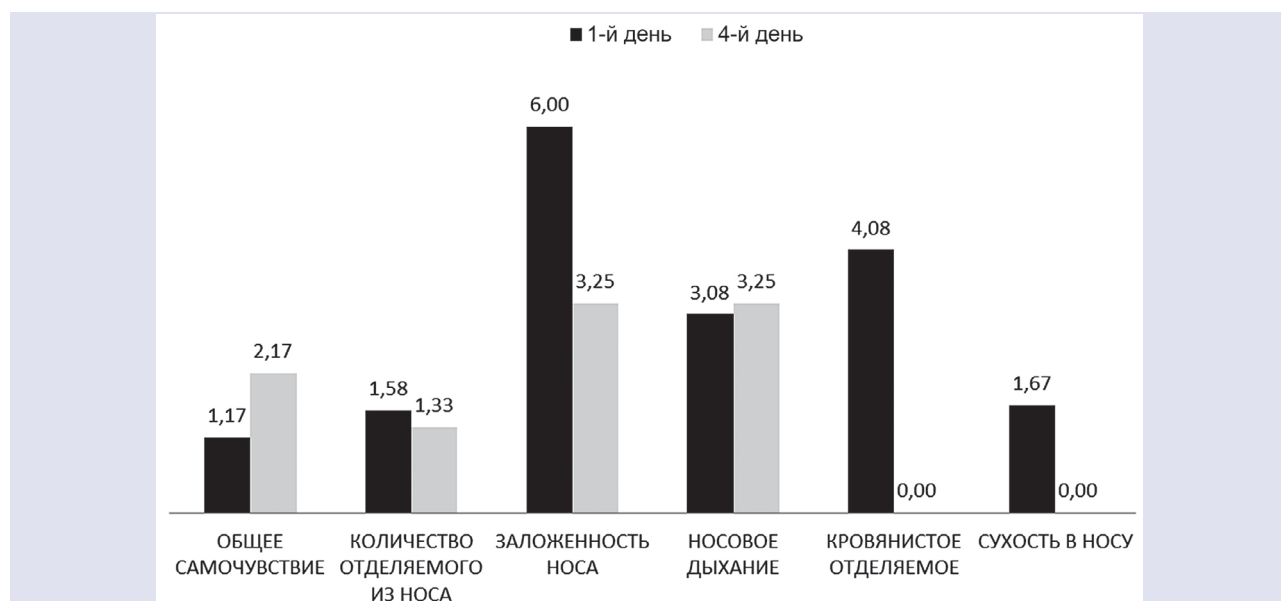


Рис. 1. Характеристика самочувствия и состояния детей группы исследования на 1-й и 4-й дни послеоперационного периода по данным анкетирования с использованием визуальной аналоговой шкалы (балльная оценка).

Fig. 1. The characteristics of the well-being and condition of the children in the study group on the 1st and 4th day of the postoperative period according to the questionnaire using a visual-analogue scale (point score).

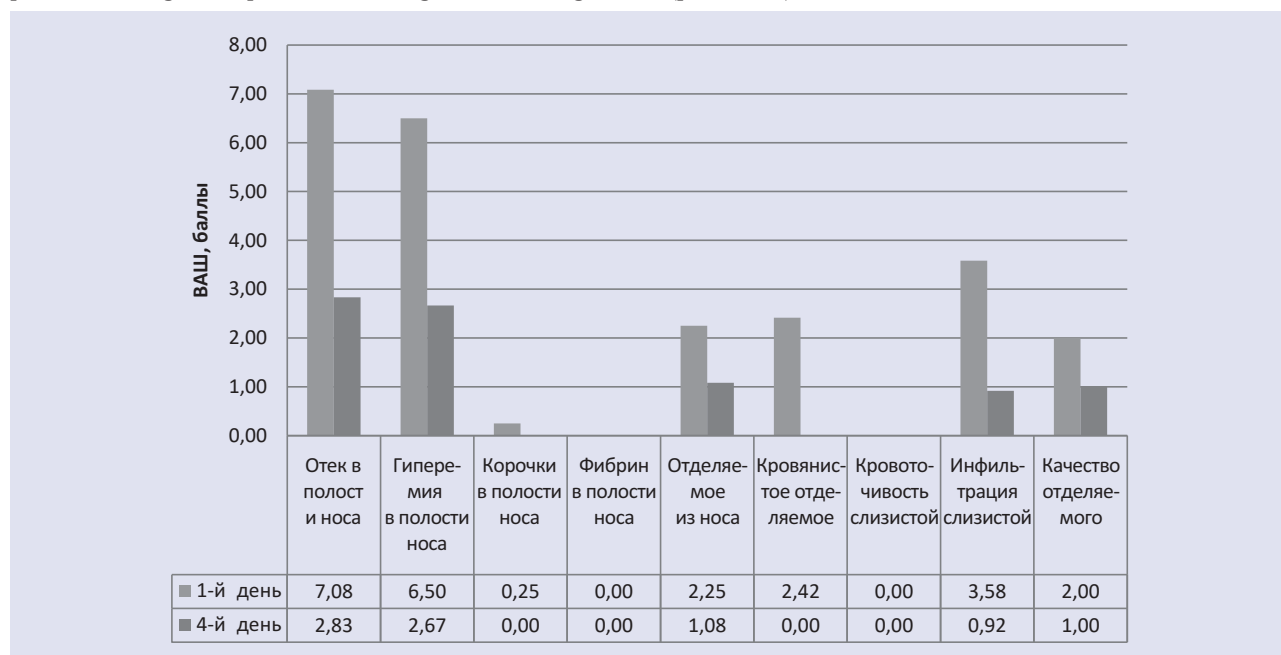


Рис. 2. Характеристика состояния детей группы исследования на 1-й и 4-й дни послеоперационного периода по данным врачебного осмотра с использованием визуальной аналоговой шкалы (балльная оценка).

Fig. 2. The characteristics of the children's condition in the study group on the 1st and 4th day of the postoperative period according to the medical examination using a visual-analogue scale (point score).

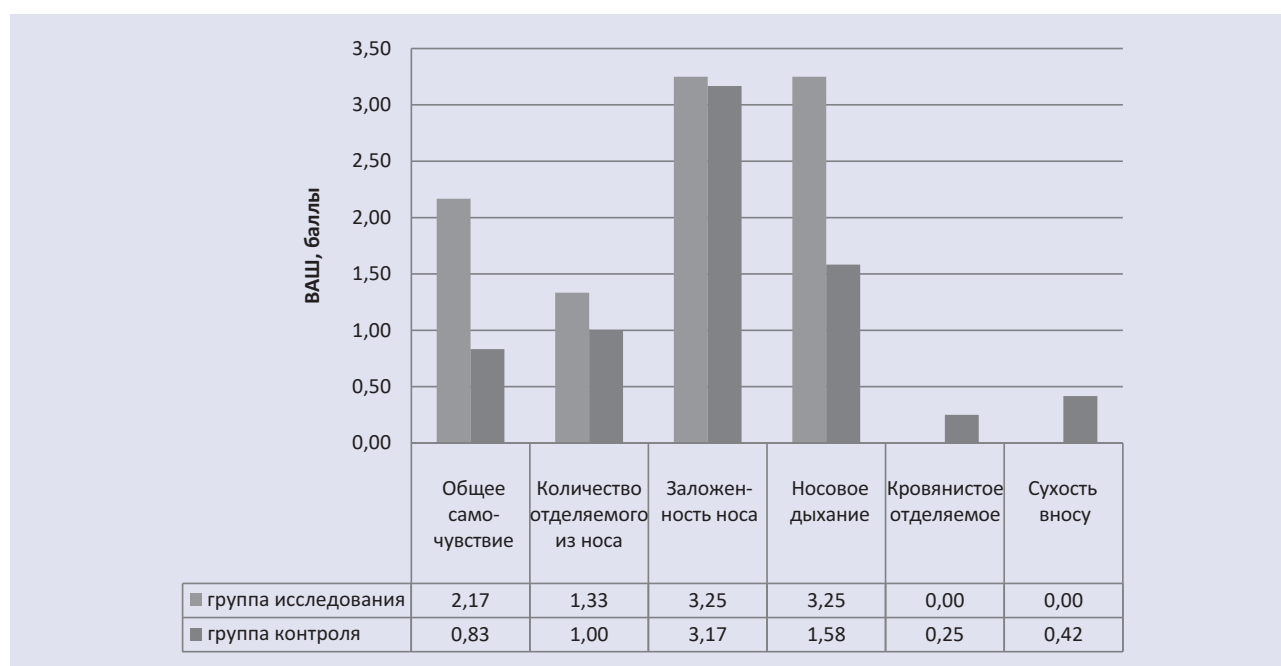


Рис. 3. Характеристика самочувствия и состояния детей двух групп на 4-й день послеоперационного периода по данным анкетирования с использованием визуальной аналоговой шкалы (балльная оценка).

Fig. 3. The characteristics of the well-being and condition of the children of the two groups on the 4th day of the postoperative period according to the questionnaire using a visual-analogue scale (point score).

По данным анкетирования пациентов, в группе исследования отмечены достоверные различия по следующим показателям визуальной аналоговой шкалы: улучшение носового дыхания ($p < 0,034$), наличие слизисто-геморрагических корочек в полости носа ($p < 0,0001$), общие ощущения от препарата ($p < 0,02$). По данным врачебного осмотра, в группе исследования наблюдалось достоверное более выраженное улучшение по следующим показателям (по визуальной аналоговой шкале): общее самочувствие ($p < 0,05$), отек в полости носа ($p < 0,05$), гиперемия слизистой оболочки полости носа ($p < 0,05$), улучшение носового дыхания ($p < 0,034$), наличие слизисто-геморрагических корочек в полости носа ($p < 0,0001$), общие ощущения от препарата ($p < 0,02$).

Врачебная оценка при исследовании носа путем передней риноскопии и видеоэндоскопического обследования выявила различия, которые выражались в уменьшении отделяемого из носа ($p < 0,023$), снижении заложенности носа, отсутствии сухости в носу ($p < 0,021$), уменьшении корочек в полости носа ($p < 0,0001$), кровоточивости слизистой оболочки носа ($p < 0,0001$) в 1-й группе (группа исследования) по сравнению со 2-й группой.

Осложнений в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп не было. Побочных эффектов при использовании медицинского изделия Аквалор протект и препарата сравнения не выявлено.

Закключение

Результаты исследования показывают, что использование препарата Аквалор протект в раннем послеоперационном периоде при выполнении аденоотомии под эндотрахеальным наркозом приводит к более быстрому восстановлению слизистой оболочки, сокращению реабилитационного периода и ускорению восстановления носового дыхания. Мы рекомендуем использование препарата Аквалор протект в послеоперационном периоде после аденоотомии.

В данном исследовании было продемонстрировано, что фукоиданы бурых водорослей в сочетании с 1,5%-м раствором морской воды оказывают противовоспалительное, увлажняющее, очищающее, ранозаживляющее действие в первые дни после оперативного лечения. Использование препарата Аквалор протект представляется актуальным, но нуждается в более глубоких исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лопатин А.С., Варвянская А.В., Осипова Е.А., Пелешенко Т.Г. Ирригационная терапия в ринологии: в поисках оптимального метода. Российская ринология 2018; 2 (1): 26–46. [Lopatin A.S., Varvyanskaya A.V.,

- Osipova E.A., Peleshenko T.G. Irrigation therapy in rhinology: in search of the optimal method. Rossiiskaya rinologiya 2018; 2 (1): 26–46. (In Russ.) DOI: 10.17116/rostrino201826146-53

2. 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 (5): 303–307. DOI: 10.1016/j.biopha.2008.03.006
3. Hidari K.I., Takahashi N., Arihara M., Nagaoka M., Morita K., Suzuki T. Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376 (1): 91–95. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.08.100
4. Gao C., Li Y., Xing Y., Zhu H., Shen J., Tian J. Fucoidan, a sulfated polysaccharide from brown algae, against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats via regulating the inflammation response. *Food Chem Toxicol* 2011; 49 (9): 2090–2095. DOI: 10.1016/j.fct.2011.05.022
5. Maruyama H., Tamauchi H., Hashimoto M., Nakano T. Suppression of Th2 immune responses by mekabu fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137 (4): 289–294. DOI: 10.1159/000086422
6. Maruyama H., Tamauchi H., Hashimoto M., Nakano T. Antitumor activity and immune response of Mekabu fucoidan extracted from Sporophyll of *Undaria pinnatifida*. *Vivo* 2003; 17 (3): 245–249.
7. Limmon G.V., Arredouani M., McCann K.L., Corn Minor R.A., Kobzik L., Imani F. Scavenger receptor class-a is a novel cell surface receptor for double-stranded RNA. *FASEB J* 2008; 22 (1): 159–167. DOI: 10.1096/fj.07-8348com
8. Florez N., Gonzalez-Munoz M.J., Ribeiro D., Fernandes E., Dominguez H., Freitas M. Algae Polysaccharides' chemical characterization and their role in the inflammatory process. *Curr Med Chem* 2017; 24 (2): 149–175. DOI: 10.2174/092986732366616102

Поступила: 15.10.19

Received on: 2019.10.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи не являются сотрудниками фармацевтической компании Stada, не получали финансирование от компании Stada на проведение настоящего исследования и гонорары за консультационные услуги. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article are not employees of the Stada pharmaceutical company, have not received funding from Stada to conduct this study and consulting fees. The authors of the article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

«Острая кожная недостаточность» — термин, который необоснованно потерян

Д.К. Азовский¹, А.У. Лекманов^{1,2}, С.Ф. Пилютик¹¹ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;²Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

«Acute skin failure», unreasonably lost term

D.K. Azovskiy¹, A.U. Lekmanov^{1,2}, S.F. Pilyutik¹¹Speranskiy Children's Hospital No.9, Moscow, Russia;²Pirogov Scientific and Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russia

Цель статьи — предоставить информацию и провести анализ современных данных, посвященных проблеме диагностики острой кожной недостаточности у детей.

Термин «острая кожная недостаточность» редко используется в литературе. В работах, опубликованных на русском языке, представлено лишь одно исследование коллег из Республики Беларусь, где мы встречаемся с определением и описанием данного термина. При поиске в базе Pubmed индексировано 58 научных трудов, причем у детей мы находим только 7 исследований. При определении наличия или отсутствия синдрома полиорганной недостаточности ни одна из используемых шкал для взрослых и педиатрических пациентов не интерпретирует кожные нарушения. В большинстве шкал мы встречаем описание изменений лишь дыхательной системы, почек, печени, сердечно-сосудистой системы, неврологического статуса и системы крови. Однако острая кожная недостаточность — проблема не менее серьезная, чем недостаточность внутренних органов. На клиническом примере мы демонстрируем возможности эффективной интенсивной терапии у ребенка с острой кожной недостаточностью.

По нашему мнению, диагностика острой кожной недостаточности как первичного или вторичного компонента синдрома полиорганной недостаточности у детей в отделении интенсивной терапии — важный шаг на пути к правильному и адекватному лечению больных этого непростого контингента.

Ключевые слова: дети, кожа, острая кожная недостаточность, пролежни, синдром полиорганной недостаточности, лечение.

Для цитирования: Азовский Д.К., Лекманов А.У., Пилютик С.Ф. «Острая кожная недостаточность» — термин, который необоснованно потерян. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 133–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-133-137

Objective: to present data and analyze current data on diagnostics of acute skin failure in children.

The term “acute skin failure” is rarely used in the literature. Among the works published in Russian, we found only one study of our colleagues from the Republic of Belarus, where we met the definition and description of this term. When searching the Pubmed database, we found 58 scientific works, only 7 of them were devoted to children. When determining the presence or absence of multiple organ failure syndrome, none of the scales used for adults and children included skin disorders. The majority of scales described changes in the respiratory system, kidneys, liver, cardiovascular system, neurological status and blood system. However, acute skin failure is a serious problem similar to insufficiency of internal organs. The clinical case demonstrates the possibility of effective intensive care in a child with acute skin failure.

We believe that the diagnosis of acute skin failure as a primary or secondary component of multiple organ failure syndrome in children in the intensive care unit is an important step towards the correct and adequate treatment of such patients.

Key words: children, skin, acute skin failure, pressure sores, multiple organ failure syndrome, treatment.

For citation: Azovskiy D.K., Lekmanov A.U., Pilyutik S.F. «Acute skin failure», unreasonably lost term. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 133–137 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-133-137

Кожа выполняет множество функций, которые хорошо известны [1], и является самым большим органом человека, причем у детей кожа составляет 1/12 часть всей массы тела и по этому при-

знаку ее превосходят только поперечнополосатая мышечная и костная системы [2]. Однако термин «острая кожная недостаточность» редко используется в литературе. В работах, опубликованных на русском языке, представлено лишь одно исследование коллег из Республики Беларусь, в котором мы встречаемся с определением и описанием данного термина [3]. При поиске в англоязычной базе Национальной медицинской библиотеки (США) — Pubmed индексировано 58 научных трудов, причем мы находим только 7 исследований, посвященных детям.

Наиболее полное определение острой кожной недостаточности дал С. Irvine [4]. Автор определяет данный вид недостаточности как потерю нормального контроля температуры тела с неспособностью ее поддержания, а также неспособностью предо-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Азовский Дмитрий Кириллович — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-2352-0909

Пилютик Сергей Федорович — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-0512-4913

123317 Москва, Шмитовский пр., д. 29

Лекманов Андрей Устинович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста Научно-исследовательского института клинической хирургии, ORCID: 0000-0003-0798-1625

aulek@rambler.ru

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(1)

тратить потери жидкости, электролитов и белка и невозможностью выполнять барьерную функцию. Но это не единственное определение. D.K. Langemo и G. Brown [5] определили острую кожную недостаточность как состояние, при котором кожа и нижележащие ткани погибают из-за гипоперфузии одновременно с дисфункцией или недостаточностью других органов и систем. Авторы также обратили внимание клиницистов на следующий факт: несмотря на то что кожа составляет 10–15% от общей массы тела, для адекватной перфузии требуется от 25 до 33% сердечного выброса.

Однако при определении наличия или отсутствия синдрома полиорганной недостаточности ни одна из используемых шкал для взрослых и педиатрических пациентов, как прогностических PRISM (Pediatric Risk of Mortality) [6], PIM (pediatric index of mortality) [7], APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [8], так и шкал исходов PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) [9], MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) [10], P-MODS (Pediatric MODS) [11], SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [12] не интерпретирует кожные нарушения. В большинстве шкал мы встречаем описание изменений лишь дыхательной системы, почек, печени, сердечно-сосудистой системы, неврологического статуса и системы крови. Однако острая кожная недостаточность – проблема не менее серьезная, чем недостаточность внутренних органов. Причем кожа может быть первичным органом запуска синдрома полиорганной недостаточности и большинство знаний об острой кожной недостаточности были получены при исследованиях у пострадавших с обширными ожогами и у пациентов с токсическим эпидермальным некролизом [13].

В то же время острая кожная недостаточность может носить вторичный характер, обусловленный гипоперфузией кожи вследствие гемодинамической нестабильности, применения высоких доз вазопрессорных препаратов. В наблюдениях К. Curry и соавт. [14] почечная и дыхательная недостаточность, отказ более чем одной системы органов (не включая кожную недостаточность) и уровень альбумина <3,5 г/дл были связаны с развитием острой кожной

недостаточности. Имеются публикации, указывающие на необходимость дифференциальной диагностики между пролежнями и острой кожной недостаточностью у пациентов отделений интенсивной терапии. В настоящее время не существует формальных критериев для диагностики кожных изменений, возникающих в результате острой кожной недостаточности, однако коллегами уже предложены клинические признаки, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике (табл. 1) [15, 16].

Принципиальное различие между пролежнями и острой кожной недостаточностью состоит в том, что существует много способов предотвратить первое, тогда как острая кожная недостаточность проявляется, несмотря на надлежащие профилактические меры [17]. Необходимо строго дифференцировать пролежни как инфекцию, развившуюся в стационаре (что подразумевает регистрацию данного состояния как внутрибольничную инфекцию) [18], от проявлений острой кожной недостаточности. Становится понятно, что изменения кожных покровов у пациентов отделений интенсивной терапии не всегда связаны с качеством ухода. Повреждение только рогового слоя кожи, который и выполняет барьерную функцию, может увеличивать потери жидкости в 40 раз по сравнению с обычной скоростью 0,1 мл/см²/ч. Так, повреждение на общей площади поверхности тела (ОППТ), составляющей 50%, у взрослого пациента обусловит ежедневную потерю 4–5 л жидкости, серьезную гипопроотеинемию, электролитный дисбаланс, что в итоге приводит к снижению диуреза, нарастанию уровня мочевины и креатинина и прогрессированию острого повреждения почек [19].

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз принадлежат к спектру тяжелых и потенциально опасных для жизни специфических реакций слизистых оболочек. Эти реакции имеют общие клинические и гистопатологические особенности, но различаются по степени отслойки эпидермиса. Токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла – тяжелое повреждение кожи, характеризующееся различной степенью некроза эпидермиса, последу-

Таблица 1. Дифференциальный диагноз между пролежнями и острой кожной недостаточностью

Table 1. Differential diagnosis between pressure ulcer and acute skin failure

Признак	Пролежни	Острая кожная недостаточность
Цвет кожи	Постоянное покраснение	Желтый/фиолетовый/черный
Внешний вид	Округлой формы	Форма в виде бабочки или груши
Патофизиология	Вторичная ишемия, связанная с постоянным, неослабевающим давлением на кость	Вторичная ишемия, обусловленная неудовлетворительной перфузией, связанной с острым заболеванием
Смертность	Низкая	Высокая

ющим формированием пузырей, вовлечением слизистых. Частота развития заболевания составляет 0,4–1,2 на 1 млн случаев/человек/год.

Впервые заболевание описали в 1922 г. А. Stevens и F. Johnson у 2 детей [20]. А. Lyell в 1956 г. представил заболевание как токсическое повреждение кожи, напоминающее ожог [21]. Классификация основывается на распространенности процесса: синдром Стивенса–Джонсона диагностируется при поражении менее 10 ОППТ, промежуточная форма — при поражении 10–30% ОППТ, диагноз токсического эпидермального некролиза устанавливается при поражении 30% и более ОППТ [22]. Прогноз у пациентов оценивают по шкале SCORTEN [23], используя 7 показателей: возраст, число сердечных сокращений, наличие новообразований, площадь отслойки эпидермиса, уровень глюкозы, бикарбоната, мочевины в крови. Минимальная оценка 0, максимальная 7. При оценке ≥ 5 летальность составляет более 90%. Площадь поражения коррелирует с летальностью (от 1–5% при синдроме Стивенса–Джонсона, до 25–50% при токсическом эпидермальном некролизе) [24].

В качестве клинического примера, в котором пусковым фактором развития синдрома полиорганной недостаточности являлась именно острая кожная недостаточность, проводим случай успешного лечения пациентки М., 13 лет, которая находилась на лечении в июне–июле 2018 г. в Детской городской клинической больнице №9 им. Г.Н. Сперанского с диагнозом: токсический эпидермальный некролиз на площади 98% поверхности тела (см. рисунок).

Девочка проходила лечение по поводу нервной анорексии. Ребенку была назначена специализированная терапия ламотриджином. На 14-й день от начала приема препарата появились мелкопузырчатые высыпания с последующей отслойкой эпидермиса. При поступлении состояние крайне тяжелое, с оценкой по шкале SCORTEN 5 баллов и явлениями синдрома полиорганной недостаточ-

ности. Интенсивная терапия включала респираторную, инфузионную терапию, применение катехоламинов и/или вазопрессоров в зависимости от показателей центральной гемодинамики, мониторируемых методами транспульмональной термодиллюции, трансторакальной доплерографии. Ребенок получал высокодозное введение иммуноглобулинов, кортикостероиды, нутритивную поддержку, антибактериальную терапию.

Наибольшие проблемы были связаны с нарушением терморегуляции. Наблюдалась тяжелая гипотермия; базальная температура 30–33°C сохранялась, несмотря на использование различных внешних источников согревания (воздушная система согревающих одеял, пребывание на специализированной флюидизирующей кровати), переливание теплых растворов. Для решения задачи была подключена система инвазивной терморегуляции Thermogard XR® («ZOLL Medical Corporation», США) с целевой температурой 38°C. Течение заболевания осложнилось сепсисом, полиорганной недостаточностью, гиперосмолярным синдромом (натрий 195 ммоль/л, хлор 171 ммоль/л, осмолярность 396 мосм/кг). На 4-е сутки, в связи с олигоанурией, была начата процедура заместительной почечной терапии (CVVHDF). Проводилась титрация концентрации натрия в замещающем и диализирующем растворах с градиентом не более 10–15 ммоль — темп снижения натрия у больного составил 0,5–1 ммоль/ч. На 6-е сутки развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), больная была переведена на низкопоточный гемодиализ с цитратно-кальциевой антикоагуляцией, на фоне которой регрессировали проявления ДВС-синдрома. Стабилизация гемодинамики произошла на 10-е сутки, восстановление диуреза и отмена заместительной почечной терапии — на 17-е сутки, экстубация — на 23-е сутки, перевод в профильное отделение —



Рисунок. Поражение кожи при токсическом эпидермальном некролизе у пациентки М. 13 лет
Figur. Skin lesions of toxic epidermal necrolysis, the patient M. 13 years.

Таблица 2. Клинические показатели пациентки М. в течение первых 17 сут пребывания в отделении реанимации
Table 2. Clinical characteristics, patient's M. during the first 17 days in the intensive care unit

Показатель	Сутки в ОРИТ								
	1-е	3-и	5-е	7-е	9-е	11-е	13-е	15-е	17-е
СИ, л/мин/м ²	2,5	3,6	2,7	3,9	4,2	5,6	5,2	5,9	5,7
иГКДО, мл/м ²	540,0	620,0	684,0	675,0	523,0	684,0	596,0	622,0	607,0
иВСВЛ, мл/кг	6,0	8,0	8,0	8,0	6,0	8,0	8,0	8,0	8,0
УИ, мл/м ²	21,0	31,0	22,0	27,0	42,0	49,0	56,0	52,0	51,0
иОПСС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	2500,0	1754,0	1857,0	1736,0	1898,0	860,0	1010,0	1023,0	1206,0
Добутамин, мкг/кг/мин	5,0	5,0	10,0	8,0	3,0				
Атенолол, мг/кг/сут							2,0	2,0	4,0
Скорость инфузии, мл/кг/ч	6,5	4,5	5,0	5,5	4,2	5,2	5,9	4,2	4,6
Темп диуреза, мл/кг/ч	1,5	0,4	0,0	0,0	0,2	0,4	0,3	0,5	1,2
Температура тела, °С	32,6	34,2	29,7	33,5	35,2	36,1	36,4	36,2	36,6
Лактат, ммоль/л	1,1	1,4	1,7	1,3	1,1	1,5	3,4	1,5	1,9
сNa ⁺ , ммоль/л	142,0	152,0	195,0	178,0	165,0	158,0	162,0	145,0	139,0
SvO ₂ , %	68,0	75,0	72,0	75,0	79,0	75,0	76,0	78,0	72,0
Мочевина, ммоль/л	22,5	16,7	12,0	42,0	63,0	42,0	11,5	12,0	11,0
Креатинин, мкмоль/л	45,0	65,0	89,0	145,0	383,0	256,0	182,0	21,0	78,0
CVVHDF		x	x						
CVVHD Ci–Ca				x	x	x	x	x	
Thermogard		x	x	x	x				
ИВЛ/ВИВЛ	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Примечание. x – процедура проводилась; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СИ – сердечный индекс; иГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема; иВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; УИ – ударный индекс; иОПСС – индекс общего периферического сопротивления; CVVHDF – процедура непрерывной вено-венозной гемодиализации; CVVHD Ci–Ca – процедура низкотоочного гемодиализа с цитратно-кальциевой антикоагуляцией; Thermogard – процедура искусственной терморегуляции тела; ИВЛ/ВИВЛ – искусственная вентиляция легких/вспомогательная искусственная вентиляция легких.

на 30-е сутки, выписка из стационара – на 50-е сутки (табл. 2).

По нашему мнению, диагностика острой кожной недостаточности как первичного или вторичного

компонента синдромов полиорганной недостаточности у детей в отделении интенсивной терапии – важный шаг на пути к правильному и адекватному лечению столь непростого контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Zeligman I. The skin as a physiologic organ. J Natl Med Assoc 1961; 53 (3): 148–150.
2. Кешишян Е.С. Анатомо-физиологические особенности строения кожи в детском возрасте. Медицинский совет 2008; 1–2: 57–60. [Keshishyan E.S. Anatomical and physiological features of the structure of the skin in childhood. Meditsinskii sovet 2008; 1–2: 57–60. (in Russ.)]
3. Адаськевич В.П. Острая кожная недостаточность: клинико-патогенетические варианты и методы терапевтической коррекции. Российский журнал кожных и венерических заболеваний 2016; 19 (2): 81. [Adas'kevich V.P. Acute skin failure: clinical pathogenic variants and methods of therapeutic correction. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh zabolevanii 2016; 19 (2): 81. (in Russ.)]
4. Irvine C. "Skin failure" – a real entity: discussion paper. J R Soc Med 1991; 84 (7): 412–413.
5. Langemo D.K., Brown G. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure. Adv Skin Wound Care 2006; 19 (4): 206–211.
6. Pollack M.M., Ruttimann U.E., Geston P.R., Getson P.R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Care Med 1988; 16(11): 1110–1116. DOI: 10.1097/00003246-198811000-00006
7. Shann F., Pearson G., Slater A., Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): A mortality prediction model for children in intensive care. Intensive Care Med 1997; 23 (2): 201–207. DOI: 10.1007/s001340050317
8. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P., Draper E.A., Lawrence D.E. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981; 9 (8): 591–597. DOI: 10.1097/00003246-198108000-00008

9. *Leteurtre S., Martinot A., Duhamel A., Gauvin F., Grandbastien B., Nam T.V. et al.* Development of a pediatric multiple organ dysfunction Score. *Med Decis Mak* 1999; 19 (4): 399–410. DOI: 10.1177/0272989X9901900408
10. *Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J.* Multiple organ dysfunction score. *Crit Care Med* 1996; 24 (7): 1272. DOI: 10.1097/00003246-199607000-00037
11. *Graciano A.L., Balko J.A., Rahn D.S., Ahmad N., Giroir B.P.* The pediatric multiple organ dysfunction score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med* 2005; 33 (7): 1484–1491. DOI: 10.1097/01.CCM.0000170943.23633.47
12. *Jones A.E., Trzeciak S., Kline J.A.* The sequential organ failure, assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009; 37 (5): 1649–1654. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819def97
13. *Valeyré-Allanore L., Saskia O., Roujeau J.C., Kerdel F.A.* Acute skin failure. In: *Life-Threatening Dermatoses and Emergencies in Dermatology*. J. Revuz, J.-C. Roujeau, F.A. Kerdel, L. Valeyré-Allanore (eds). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009; 37–42. DOI: 10.1007/978-3-540-79339-7
14. *Curry K., Kutash M., Chambers T., Evans A., Holt M., Purcell S.* A prospective, descriptive study of characteristics associated with skin failure in critically ill adults. *Ostomy wound Manag* 2012; 58 (5): 36–43.
15. *Delmore B., Cox J., Rolnitzky L., Chu A., Stolfi A.* Differentiating a pressure ulcer from acute skin failure in the adult critical care patient. *Adv Skin Wound Care* 2015; 28 (11): 514–524. DOI: 10.1097/01.ASW.0000471876.11836.dc
16. *Cohen K.E., Scanlon M.C., Bermanian A., Schindler C.A.* Pediatric skin failure. *Am J Crit Care* 2017; 26 (4): 320–328. DOI: 10.4037/ajcc2017806
17. *Kim J.H., Shin H.K., Jung G.Y., Lee D.L.* A case of acute skin failure misdiagnosed as a pressure ulcer, leading to a legal dispute. *Arch Plast Surg* 2019; 46 (1): 75–78. DOI: 10.5999/aps.2018.00087
18. Надлежащая медицинская практика инфологическая модель Профилактика пролежней (ГОСТ Р 56819-2015). М.: Стандартинформ, 2016; 48. [Good medical practice infological model Prevention of pressure ulcers (GOST R 56819-2015). Moscow: Standartinform; 2016; 48. (in Russ)]
19. *Sehgal V.N., Srivastava G., Sardana K.* Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol* 2004; 43 (1): 39–47.
20. *Stevens A.M., Johnson F.C.* A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child* 1922; 24 (6): 526. DOI: 10.1001/archpedi.1922.04120120077005
21. *Lyell A.* Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68 (11): 355–361. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x
22. *Bastuji-Garin S.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129 (1): 92. DOI: 10.1001/archderm.1993.01680220104023
23. *Bastuji-Garin S., Fouchar N., Bertocchi M., Roujeau J.C., Revuz J., Wolkenstein P.* Scortten: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115 (2): 149–153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
24. *Gerull R., Nelle M., Schaible T.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med* 2011; 39 (6): 1521–1532. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821201ed

Поступила: 03.01.19

Received on: 2019.10.03

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.

Академик Г.Н. Сперанский (1873–1969) и Московская школа педиатров. К 50-летию со дня смерти ученого

Т.Ш. Моргошия¹, Х.М. Мархулия², Н.А. Сыроеждин³, Е.Д. Балашова², Д.О. Беляева¹,
А.В. Инкин¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Academician G.N. Speransky (1873–1969) and Moscow School of Pediatricians. In mark of 50th anniversary of the scientist death day

T.Sh. Morgoshiya¹, Kh.M. Markhuliya², N.A. Syroezhin³, E.D. Balashova², D.O. Belyaeva¹,
A.V. Inkin¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

²City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлены основные вехи жизни и творчества академика Г.Н. Сперанского, освещены научные приоритеты ученого и отмечена научная деятельность его некоторых выдающихся учеников. С 1931 г. он заведующий кафедрой педиатрии Центрального института усовершенствования врачей. Г.Н. Сперанский — автор более 200 научных работ, посвященных разработке проблем физиологии и патологии раннего детского возраста, включая период новорожденности. Им научно обоснованы методы вскармливания, ухода и воспитания детей. За цикл работ по физиологии и патологии детей раннего возраста Г.Н. Сперанский совместно с соавторами удостоен Ленинской премии. Значительное число его работ посвящено сепсису новорожденных, респираторным заболеваниям, острым желудочно-кишечным заболеваниям. В 1922 г. по инициативе Г.Н. Сперанского был организован журнал «Педиатрия», редактором которого он был на протяжении 47 лет. Г.Н. Сперанский являлся также редактором отдела «Педиатрия» 1-го и 2-го изданий Большой медицинской энциклопедии, председателем Всесоюзного общества детских врачей.

Ключевые слова: дети, биография, Г.Н. Сперанский, М.С. Игнатова, А.С. Розенталь, С.Г. Звягинцева, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев, журнал «Педиатрия», Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Мархулия Х.М., Сыроеждин Н.А., Балашова Е.Д., Беляева Д.О., Инкин А.В. Академик Г.Н. Сперанский (1873–1969) и Московская школа педиатров. К 50-летию со дня смерти ученого. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 138–145. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-138-145

The article presents the main milestones of the life and work of the academician G.N. Speransky, the scientific priorities of the scientist, and the scientific activities of some of his outstanding students. Since 1931, G.N. Speransky, the head of the Department of Pediatrics of the Central Institute for Advanced Medical Studies, is the author of more than 200 scientific papers on the development of the problems of physiology and pathology of early childhood, including the neonatal period. He scientifically substantiated methods of feeding, caring and raising children. G.N. Speransky, together with co-authors, was awarded the Lenin Prize for a series of works on the physiology and pathology of young children. A significant number of his works are devoted to neonatal sepsis, respiratory diseases, and acute gastrointestinal diseases. In 1922, G.N. Speransky organized journal "Pediatrics", he was the editor for 47 years. G.N. Speransky was also the editor of the Pediatrics section of the 1st and 2nd editions of the Big Medical Encyclopedia, chairman of the All-Union Society of Pediatricians.

Key words: children, biography, G.N. Speransky, M.S. Ignatova, A.S. Rosenthal, S.G. Zvyagintseva, V.A. Tabolin, Yu.E. Veltischev, journal "Pediatrics", Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery.

For citation: Morgoshiya T.Sh., Markhuliya Kh.M., Syroezhin N.A., Balashova E.D., Belyaeva D.O., Inkin A.V. Academician G.N. Speransky (1873–1969) and Moscow School of Pediatricians. In mark of 50th anniversary of the scientist death day. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 138–145 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-138-145

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Моргошия Темур Шакроевич — к.м.н., доц. кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3838-177X e-mail: temom1972@mail.ru

Беляева Дарья Олеговна — студентка Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Инкин Александр Владимирович — студент Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Мархулия Хатуна Мурмановна — к.м.н., врач-педиатр, неонатолог Центра восстановительного лечения детей до 3 лет жизни Городской клинической больницы №13

Балашова Елена Демьяновна — к.м.н., врач-педиатр, неонатолог Центра восстановительного лечения детей до 3 лет жизни Городской клинической больницы №13

115280 Москва, Велозаводская ул., д. 1/1

Сыроеждин Николай Александрович — врач-рентгенолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

*«Слова мудрости приходят нелегко,
только годы и опыт в сочетании
со знанием рождают их»
Г. Гегель (1770–1831)*

Сличностью Георгия Несторовича Сперанского (рис. 1) неразрывно связано становление отечественной научной и клинической педиатрии. Велика роль ученого и в создании системы педиатрической службы в СССР. В практической работе успехам Г.Н. Сперанского способствовали природное дарование, развившееся в блестящее клиническое мышление; большая наблюдательность; чуткое, заботливое отношение к больному ребенку, настойчивость в стремлении помочь пациенту и избежать неоправданного риска для ребенка. Имя Георгия Несторовича Сперанского — человека, посвятившего всю свою жизнь заботе о здоровье подрастающего поколения, знакомо педиатрам всего мира. Есть люди, роль которых в развитии той или иной отрасли науки трудно переоценить. Для отечественной педиатрии таким человеком был академик Г.Н. Сперанский.

Своей неутомимой энергией, кипучей деятельностью, стремлением к углублению научных знаний в области педиатрии, а также к развитию и усовершенствованию системы охраны материнства и детства в нашей стране Георгий Несторович заслужил любовь и признательность отечественных педиатров. Группа педиатров, работавших в клинике Г.Н. Сперанского, на подаренном ему групповом фотоснимке сделала такую надпись: «Не хлебом единым жив человек. Только наука, овеянная любовью и душевной красотой человека, может дать удовлетворение» [1].

Г.Н. Сперанский родился в 1873 г. в Москве в семье военного врача. По окончании в 1898 г. медицинского факультета Московского университета он был оставлен в ординатуре кафедры детских болезней, руководимой Н.Ф. Филатовым. Считая, что каждый детский врач должен изучать развитие ребенка с самого рождения, в 1906 г. Г.Н. Сперанский пришел работать педиатром в родильный дом. На благотворительные средства Г.Н. Сперанский организовал на Пресне стационар для детей грудного возраста, при котором были созданы и другие детские учреждения — амбулатория, молочная кухня, ясли, а также выставка по охране материнства и детства. В этих учреждениях бесплатно работали привлеченные им врачи, вдохновленные его энтузиазмом [2].

История Детской городской клинической больницы №9 имени Г.Н. Сперанского началась во второй половине XIX века, когда московский предприниматель и благотворитель Флор Ермаков открыл богадельню для больных и нуждающихся. В 1921 г. на Красной Пресне в Москве была развернута трудовая колония для 600 беспризорных и безнадзорных детей. До 1937 г. больница именовалась



Рис. 1. Академик Г.Н. Сперанский.
Fig. 1. Academician G.N. Speransky.

лечебно-педагогическим комбинатом, а в 1937 г. комбинат был передан в ведение Мосгорздравотдела и обрел статус медицинского учреждения — больницы на 350 коек с педиатрическими, хирургическими, глазным, неврологическим и оториноларингологическим отделениями [2].

С 1947 г. больница становится клинической базой кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей, возглавляемой Г.Н. Сперанским. Вся дальнейшая история больницы неразрывно связана с этим незаурядным блистательным ученым-клиницистом, его учениками и учениками его учеников. Добавим также, что с 1968 г. больница служила клинической базой Московского НИИ педиатрии и детской хирургии [1].

В 1922 г. Георгий Несторович встал во главе научно-педагогической и организационной работы в только что образованном Институте охраны материнства и младенчества. Отправным пунктом этой работы становятся профилактическое направление и борьба за здоровье ребенка, немыслимые без теснейшей связи с акушерами. Поэтому в институте были созданы родильный дом и акушерско-гинекологический отдел, который занимался изучением физиологии и патологии женщины, механизма родового акта, вопросами обезболивания родов, установлением причин бесплодия, невынашиваемости и мертворождаемости. Было создано специальное отделение, в котором всесторонне изучали организм недоношенного ребенка, разрабатывали новые методы его вскармливания. Огромная работа коллектива института в этом направлении дала положительные результаты: сократилась смертность недоношенных детей и были устранены наиболее тяжелые последствия их преждевременного рождения. Опыт работы этого отделения был широко внедрен в практику, а затем получил свое дальнейшее развитие в трудах многочисленных учеников Г.Н. Сперанского (Э.М. Кравец, Е.Ч. Новикова, В.А. Таболин и др.).

Несмотря на скромные размеры лабораторных исследований в педиатрии тех лет, Г.Н. Сперанский со своими учениками сумел заложить основы научного изучения тех проблем, которые в дальнейшем стали ведущими в педиатрии. Так, данные физиологических и биохимических исследований были положены в основу создания системы выхаживания недоношенных новорожденных. Система вскармливания ребенка, предложенная Г.Н. Сперанским, базировалась на данных изучения возрастных особенностей обмена, функций пищеварительных желез, высшей нервной деятельности. В процессе исследований была разработана диететика здоровых и больных детей первых лет жизни, в которой особое внимание было уделено детям, страдающим острыми и хроническими нарушениями питания (П.Ф. Жорно, А.И. Доброхотова, В.О. Лунц) [2].

Неменьшее значение Георгий Несторович придавал правильному уходу за детьми раннего возраста, их закаливанию и физическому воспитанию. Разработанные Г.Н. Сперанским принципы воспитания ребенка были внедрены в практику работы детских учреждений (Н.М. Щелованов, Н.М. Аксарина).

Без преувеличения можно назвать выдающейся деятельность Георгия Несторовича как руководителя созданной им школы первоклассных педиатров (рис. 2). Обращает внимание его замечательная способность окружать себя талантливыми учениками, которые впоследствии приумножили славу и своего учителя, и российской педиатрии. Элита школы Сперанского — это Э.М. Кравец, Е.Ч. Новикова, В.А. Таболин, А.С. Розенталь, И.М. Беркович, Р.А. Тюркян, Ю.Е. Вельтишев, С.Г. Звягинцева, Т.С. Соколова, М.С. Игнатова и др. Уместно привести слова великого хирурга и клинициста Теодора Бильрота, который писал: «...Я считаю своей обязанностью не только работать самому, но и воспитывать молодежь в духе научного исследования, так что не жалею потраченного времени» [3]. Важно отметить,



Рис. 2. Сотрудники кафедры педиатрии под руководством Г.Н. Сперанского.

Fig. 2. Employees of the Department of Pediatrics under the direction of G.N. Speransky.



Рис. 3. А.С. Розенталь и Г.Н. Сперанский.
Fig. 3. A.S. Rosenthal and G.N. Speransky.

что многие из учеников Г.Н. Сперанского стали в последующем заведующими кафедрами педиатрии медицинских вузов СССР и видными учеными. Отметим заслуги некоторых из них подробнее.

Анна Сергеевна Розенталь (1888–1974) — профессор, клиницист-новатор, один из лучших педиатров СССР (рис. 3). В начале своей врачебной деятельности Анна Сергеевна получила солидную терапевтическую подготовку, работая в качестве ординатора Яузской больницы в Москве. Во время Первой мировой войны она служила ординатором в эвакуационном госпитале, а во время гражданской войны — старшим врачом эвакогоспиталя. В 1919 г. Анна Сергеевна избирает своей специальностью педиатрию. В течение первых лет педиатрической деятельности она организует и возглавляет детские учреждения различных типов, отдавая много сил и энергии делу охраны материнства и младенчества. В 1924 г. А.С. Розенталь начала работать в Институте охраны материнства и младенчества в качестве сверхштатного ординатора в клинике Г.Н. Сперанского. С тех пор ее деятельность неразрывно была связана с этой клиникой. Научно-исследовательская деятельность Анны Сергеевны посвящена различным проблемам педиатрии. Она опубликовала более 80 работ. Монография А.С. Розенталь о хронических расстройствах питания и пищеварения у детей раннего возраста представляла собой результат многолетней исследовательской работы, касающейся нарушений обмена у детей с гипотрофией [4]. Анна Сергеевна принимала участие в издании Большой медицинской энциклопедии, будучи членом редакционного совета журнала «Педиатрия», членом правления Общества детских врачей, членом Комитета по детству Академии медицинских наук СССР, членом Ученого совета МЗ СССР и проблемной комиссии Центрального института усовершенствования. Под ее руководством подготовлено более 10 канди-



Рис. 4. М.С. Игнатова и Г.Н. Сперанский.
Fig. 4. M.S. Ignatova and G.N. Speransky.

датских диссертаций. А.С. Розенталь награждена орденом Трудового Красного Знамени, орденом «Знак Почета».

Майя Сергеевна Игнатова (1929–2019) прошла аспирантуру по педиатрии и с 1961 г. работала на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством Г.Н. Сперанского и с успехом защитила кандидатскую диссертацию на тему «Активность неспецифической антигиалуронидазы при ревматизме у детей» (рис. 4). В 1967 г. вместе с Ю.Е. Вельтищевым и М.П. Матвеевым Майя Сергеевна стояла у истоков зарождения Европейской ассоциации педиатров-нефрологов. В 1968 г. ею была защищена докторская диссертация на тему «Патогенетические основы терапии гломерулонефрита у детей» [5]. С 1970 г. жизнь и работа М.С. Игнатовой были связаны с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР и созданным и возглавляемым ею отделом нефрологии. При ее активном участии в отечественную педиатрическую нефрологию было внедрено морфо-биоптическое исследование почек. Вместе с профессором Ю.Е. Вельтищевым Майя Сергеевна начала изучение врожденных и наследственных болезней почек, результатом чего было появление первой в России монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей» [6]. Профессор, заслуженный деятель науки РФ Майя Сергеевна Игнатова была автором более 600 научных работ, активно популяризировала новейшие медицинские знания, проводя циклы усовершенствования по детской нефрологии в разных регионах России, а также в Казахстане, Грузии, Азербайджане. Ее лекции по нефрологии с интересом слушали в Польше, Венгрии, Великобритании, Индии, США, Перу. Под ее руководством было защищено более 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

Софья Георгиевна Звягинцева (1901–1973) — советский педиатр, доктор медицинских наук, про-



Рис. 5. С.Г. Звягинцева.
Fig. 5. S.G. Zvyagintseva.

фессор (рис. 5). С.Г. Звягинцева опубликовала около 100 научных работ, посвященных различным проблемам педиатрии, особенно физиологии и патологии детей грудного и раннего возраста, реактивности детского организма и аллергическим заболеваниям у детей. Она разработала и предложила методику кожной ожоговой пробы у детей для оценки реактивности организма ребенка; провела углубленное изучение этиологии, патогенеза, клинических проявлений и лечения бронхиальной астмы, чему была посвящена ее монография «Бронхиальная астма у детей»; совместно с Г.Н. Сперанским и А.С. Розенталь разработала классификацию желудочно-кишечных заболеваний детей раннего возраста [7, 8]. С.Г. Звягинцева изучала стафилококковую и пневмоцистную пневмонии, субэндокардиальный фиброэластоз, подкожно-жировой асептический некроз у новорожденных и детей грудного возраста, а также семиотику рвоты у новорожденных и детей в первые недели жизни. Под ее руководством подготовлено 8 диссертаций. Она была членом правления Всесоюзного общества детских врачей, во втором издании Большой медицинской энциклопедии была ученым секретарем, а в третьем издании — заместителем ответственного редактора отдела «Педиатрия» [9].

Вячеслав Александрович Таболин (1926–2007) — видный советский педиатр, действительный член Академии медицинских наук (рис. 6). В.А. Таболин — автор более 300 научных работ, в том числе 5 монографий, посвященных физиологии и патологии новорожденных, наследственной и приобретенной патологии обмена веществ, а также болезням печени, почек, надпочечников, желудочно-кишечного тракта, других органов и систем у детей раннего возраста. Его исследования по проблеме обмена билирубина у новорожденных позволили выявить нарушения процесса конъюгации билирубина у доношенных и недоношенных новорожденных, раскрыть патогенез билирубиновой энцефалопатии

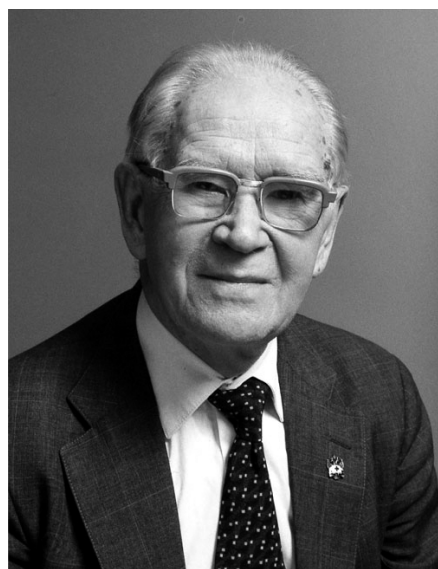


Рис. 6. Академик В.А. Таболин.
Fig. 6. Academician V.A. Tabolin.

и разработать дифференцированную патогенетическую терапию заболеваний, сопровождающихся желтухой [10]. Ряд его работ раскрывает сущность метаболических механизмов адаптации новорожденных, а также детей с перинатальной патологией; на основе этих исследований разработаны показатели зрелости новорожденных и недоношенных, описаны признаки внутриутробного инфицирования плода. В.А. Таболиным обоснован синдромный принцип неотложной терапии при заболеваниях новорожденных, проведены исследования по ранней и дифференциальной диагностике синдрома нарушенного всасывания и изучению процессов становления биологических ритмов у детей. В.А. Таболин был заместителем председателя Научного совета по педиатрии МЗ РСФСР, членом правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей, членом редакционной коллегии и заместителем ответственного редактора отдела «Педиатрия» Большой медицинской энциклопедии, членом редколлегии журнала «Вопросы охраны материнства и детства» (ныне «Российский вестник перинатологии и педиатрии»).

Юрий Евгеньевич Вельтишев (1930–2010) – выдающийся советский педиатр, действительный член Академии медицинских наук, заслуженный деятель науки РСФСР (рис. 7), директор Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР с 1969 по 1997 гг. Профессор Ю.Е. Вельтишев опубликовал более 200 научных работ; он редактор многих руководств и справочников по педиатрии. Его исследования были посвящены проблемам наследственной патологии обмена и клинической биохимии детского возраста. Им обоснована методика регидратационной терапии у детей с глубокими нарушениями водно-солевого обмена; разработаны практические реко-

мендации по диагностике, лечению и медико-генетическому консультированию при наследственных болезнях у детей; описаны структура и функции биологических мембран при наследственной и приобретенной патологии детского возраста [11, 12]. Ряд его работ посвящен изучению функциональных и биохимических характеристик почек у здоровых и больных детей, разработке принципов дифференциальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний почек и мочевых путей [13]. Ю.Е. Вельтишев был членом Президиума Ученого медицинского совета МЗ РСФСР, председателем Научного совета МЗ РСФСР по педиатрии, членом экспертного совета ВАК СССР, заместителем председателя Всесоюзного общества медицинских генетиков, членом правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей, редактором журнала «Вопросы охраны материнства и детства» (ныне «Российский вестник перинатологии и педиатрии»), заместителем ответственного редактора отдела «Педиатрия» изданий Большой медицинской энциклопедии, членом Европейского общества педиатров-нефрологов. Награжден орденом «Знак Почета».

Важно отметить, что в истории медицины известны целые научные школы, в которых ученики, продолжая дело своих учителей, нередко их превосходили. Молодежь, несомненно, привлекали и привлекают прежде всего научные позиции учителей. Однако не следует забывать, что интерес этот тесно связан с особенностями личности ученого-педагога. Применительно к академику Г.Н. Сперанскому и его ученикам уместно привести слова Теодора Бильбота о себе в третьем лице: «Если любовь его учеников и благодарность его друзей останутся ему верны до конца дней его, то можно с уверенностью сказать: он был счастливый человек» [3]. Продолжая излагать



Рис. 7. Академик Ю.Е. Вельтишев.
Fig. 7. Academician Yu.E. Veltishchev.

творческий путь Г.Н. Сперанского, необходимо отметить, что предметом научных работ в руководимом им институте были острые и хронические расстройства питания и пищеварения, уносившие жизни многих детей. Всестороннее изучение этой важной проблемы позволило Г.Н. Сперанскому разработать в 1940 г. классификацию желудочно-кишечных заболеваний, в которой были выделены две основные группы: заболевания функционального и инфекционного происхождения. С некоторыми дополнениями классификация была принята и утверждена на VIII съезде педиатров как общесоюзная. С течением времени число хронических расстройств питания у детей сокращалось, и на первый план среди этиологических факторов вышла генетически обусловленная гипотрофия. Это направление успешно развили в своих работах ученики Г.Н. Сперанского Е.М. Фатеева, Ю.Е. Вельтишев, В.А. Таболин [1].

Еще в 30-е годы XX века Г.Н. Сперанский и его ученики (А.С. Розенталь, И.М. Беркович и др.) углубленно изучали сущность и различные формы токсикоза, рассматривая его как общую неспецифическую реакцию организма на поступление микробных токсинов или на образование токсичных продуктов. В последующие годы, благодаря усовершенствованию лабораторных и других методов исследования, эти вопросы получили дальнейшее развитие в трудах учеников Г.Н. Сперанского (И.В. Цимблер, Т.С. Соколова, Т.А. Хомицкая, А.В. Чебуркин, Р.А. Тюркян и др.) [6, 13]. Исследования водно-солевого обмена, проводившиеся на протяжении многих лет, позволили установить значение дегидратации при нарушениях обмена отдельных электролитов и построить целенаправленную патогенетически обоснованную терапию токсикозов (Ю.Е. Вельтишев) [13].

Большое внимание Георгий Несторович уделял пневмонии у детей раннего возраста ввиду тяжести течения заболевания, частоты осложнений и высокой смертности. Г.Н. Сперанский разработал новую классификацию пневмоний, которая применялась отечественными педиатрами в течение ряда лет, а затем была усовершенствована его учениками. Тщательное изучение эффективности новых лечебных средств обеспечило правильность их использования и решение многих вопросов, связанных с механизмом действия, дозировкой, длительностью применения и профилактикой нежелательных явлений.

Во все периоды своей деятельности Г.Н. Сперанский придавал особое значение вопросам реактивности организма ребенка [14]. Истощение иммунных защитных механизмов, сопровождающееся у детей раннего возраста возникновением очагов инфекции, вызванных обычной условно-патогенной флорой и приводящее к токсико-септическим процессам — это состояние крайней слабости иммунологической защиты всегда интересовало Г.Н. Сперанского. Он предложил весьма оригинальную классификацию

септических состояний у детей раннего возраста, в которой первостепенное значение было придано изменениям реактивности организма. Г.Н. Сперанский был инициатором применения для лечения у этих детей не только новых антибиотиков и сульфаниламидов, но и ряда стимулирующих факторов — от трансфузий крови и плазмы до использования биогенных стимуляторов.

Обладая способностью научного предвидения, Георгий Несторович уже в 30-е годы XX века смог оценить значение аллергически измененной реактивности в патологии детского возраста. Он совершенно правильно оценивал перспективность этого направления, необходимость выявления и устранения аллергенов, применения методов десенсибилизации. Его клиника первой в нашей стране делала попытки в этом направлении (А.С. Соколов, А.С. Розенталь, С.Г. Звягинцева). Г.Н. Сперанский уже в 1937 г. дал глубокую характеристику экссудативно-катарального диатеза как аномалии конституции, предрасполагающей к развитию аллергических заболеваний. Ставя эти проблемы, такие крупные клиницисты, как Г.Н. Сперанский, и были по существу движущей силой для развития исследований в области иммунологии и аллергологии. Возможность объективно характеризовать состояние иммунных механизмов организма ребенка, а также точно выявлять аллергены и применять гипосенсибилизацию была достигнута, благодаря научному предвидению Г.Н. Сперанского и дальнейшим работам его учеников [2]. Получили свое развитие и концепции Георгия Несторовича о наследуемых особенностях обмена веществ и иммунодефицитных состояниях (Ю.Е. Вельтишев, В.А. Таболин) [12].

В послевоенные годы Г.Н. Сперанский большое внимание уделял патологии детей старшего возраста: заболеваниям желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Он сформировал новые отделы в руководимых им клиниках, разработал методы функциональной диагностики, организовал их испытания сначала в клинических условиях, а затем и в широкой педиатрической практике. Разработка методов изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, применение инструментальных методов исследования, использование ожоговой реакции, гематологических, биохимических и других методов позволили выяснить ряд актуальных вопросов патогенеза, клинических проявлений, ранней диагностики, определения степени активности ревматического процесса, тяжести поражения не только сердечно-сосудистой, но и других систем организма. Было организовано изучение и других инфекционно-аллергических заболеваний соединительной ткани.

К важным научным проблемам Георгий Несторович относил заболевания почек и мочевыводящей системы. Еще в 30-х годах в период создания «Учеб-

ника болезней раннего возраста» он уделял особое внимание пиурии и мочевой инфекции грудных детей. С середины 1950-х годов по его инициативе на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования начато изучение различных аспектов нефрологии детского возраста. В ранних работах (под руководством А.С. Розенталя), посвященных изучению влияния хронического тонзиллита на течение нефрита, была подчеркнута ценность исследования клиренса эндогенного креатинина и обоснована ранняя тонзиллэктомия при гломерулонефрите. Более широко изучение детской нефрологии развернулось после 1960 г. Первая серия работ включала сравнительное изучение методов определения клубочкового очищения в клинике и эксперименте (М.П. Матвеев, Ю.Е. Вельтищев, А.К. Макшеев и др.). Предметом всестороннего исследования стал гломерулонефрит. В 1965 г. Г.Н. Сперанским и соавт. (Р.Л. Гамбург, М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, М.П. Матвеев) была предложена классификация диффузного гломерулонефрита. Одновременно шло изучение нефротического синдрома, позволившее представить его систематику и клинико-лабораторную характеристику. В дальнейшем особое внимание было уделено уросенальной инфекции и пиелонефриту у детей (М.П. Матвеев, Р.А. Тюркян, М.С. Игнатова, Н.А. Коровина). В последние годы под руководством Г.Н. Сперанского велась разработка проблем эндокринных заболеваний пубертатного периода (М.А. Жуковский, Л.В. Бережков).

Работать с Г.Н. Сперанским было большой радостью. Георгий Несторович всегда был готов поделиться своим богатым опытом и стремился к тому, чтобы знание не осталось достоянием немногих, а распространялось подобно широкой волне. Для каждого важно встретить в жизни учителя, достойного восхищения, мудрого и человеческого, щедро отдающего людям свой талант. Студентам очень импонировало то, что Г.Н. Сперанский, безупречно точный и аккуратный в своей клинической работе,

в повседневной жизни был совершенно чужд бюрократизма и ригоризма. Таким он оставался всегда, несмотря на огромную занятость и колоссальную общественную деятельность.

С 1930 г. Г.Н. Сперанский был председателем Всесоюзного общества детских врачей. С 1931 г. возглавлял кафедру педиатрии Центрального института усовершенствования врачей. Г.Н. Сперанский был видным членом Ученого совета и членом по координации научно-исследовательских работ МЗ СССР, редактором отдела «Педиатрия» в первом и втором изданиях Большой медицинской энциклопедии, являлся бессменным редактором журнала «Педиатрия» со дня его основания. Г.Н. Сперанский был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР и членом-корреспондентом Академии наук СССР. Ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки, он был награжден тремя орденами Ленина и орденом Трудового Красного Знамени. В 1957 г. Г.Н. Сперанскому первому среди врачей было присвоено звание Героя Социалистического Труда, а в 1970 г. (посмертно) за цикл работ по физиологии и патологии детей раннего возраста, сыгравших важную роль в снижении заболеваемости и смертности детей, ему и его соавторам была присуждена Ленинская премия [1].

Жизнь Г.Н. Сперанского оборвалась трагически на 96-м году жизни. В наши дни имя Георгия Несторовича занимает почетное место в истории советской и мировой педиатрии. Сделавший головокружительную карьеру, давшую ему такое положение в обществе, которого добивались лишь немногие, «осыпанный» орденами и почестями, избранный почетным членом многочисленных научных обществ в СССР, сам Сперанский был равнодушен к своему триумфу. Резюмируя, отметим, что он прошел большой интересный творческий путь, на котором были достижения и успехи, ошибки и неудачи, но всегда был труд, упорный, настойчивый, целеустремленный.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Таболин В.А. Вклад академика Г.Н. Сперанского в создание учения о новорожденном. Педиатрия 1972; 5: 32–36. [Tabolin V.A. Contribution of academician G.N. Speransky to the creation of the doctrine of the newborn. *Pediatr* 1972; 5: 32–36. (in Russ.)]
2. Чумаевская О.А. Г.Н. Сперанский. М., 1973; 80. [Chumaevskaya O.A. G.N. Speransky. Moscow, 1973; 80. (in Russ.)]
3. Разумовский В.И. Профессор Бильрот (по поводу 25-летия со дня кончины). Вестник хирургии 1923; 7: 5–9. [Razumovsky V.I. Professor Billroth (on the occasion of the 25th anniversary of his death). *Vestnik khirurgii* 1923; 7: 5–9. (in Russ.)]
4. Сперанский Г.Н., Розенталь А.С. Питание здорового и больного ребенка. М., 1959; 72. [Speransky G.N., Rosenthal A.S. Nutrition of healthy and sick child. Moscow, 1959; 72. (in Russ.)]
5. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Болезни почек у детей. М., 1973; 317. [Ignatova M.S., Veltischev Yu.E. Kidney Disease in children. Moscow, 1973; 317. (in Russ.)]
6. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Наследственные и врожденные нефропатии у детей. Л., 1978; 256. [Ignatova M.S., Veltischev Yu.E. Hereditary and congenital nephropathies in children. Leningrad, 1978; 256. (in Russ.)]
7. Сперанский Г.Н. Классификация расстройств питания детей раннего возраста. М., 1926; 16. [Speransky G.N. Classification of eating disorders in young children. Moscow, 1926; 16. (in Russ.)]
8. Сперанский Г.Н. Методика рационального вскармливания ребенка. М., 1928; 29. [Speransky G.N. Methods of rational feeding of the child. Moscow, 1928; 29. (in Russ.)]

9. Таболин В.А. Памяти профессора С.Г. Звягинцевой. Педиатрия 1974; 2: 91–95. [Tabolin V.A. In Memory of Professor S.G. Zvyagintseva. Pediatriya 1974; 2: 91–95. (in Russ.)]
10. Особенности обмена веществ у новорожденных и детей грудного возраста. Под ред. В.А. Таболина и Ю.А. Князева. М., 1976; 18–22. [Features of metabolism in newborns and infants. V.A. Tabolin, Yu.A. Knyazev (eds). Moscow, 1976; 18–22. (in Russ.)]
11. Бараашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни обмена веществ у детей. Л., 1978; 320. [Barashnev Yu.I., Veltischev Yu.E. Hereditary metabolic diseases in children. Leningrad, 1978; 320. (in Russ.)]
12. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста. Л., 1979; 384. [Stephanie D.V., Veltischev Yu.E. Clinical immunology of childhood. Leningrad, 1979; 384. (in Russ.)]
13. Вельтищев Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. М., 1967; 307. [Veltischev Yu.E. Water-salt exchange of the child. Moscow, 1967; 307. (in Russ.)]
14. Сперанский Г.Н., Заблудовская Е.Д. Закаливание ребенка раннего и дошкольного возраста. М., 1964; 203. [Speransky G.N., Zabludovskaya E.D. Hardening the child's early and preschool age. Moscow, 1964; 203. (in Russ.)]

Поступила: 03.11.19

Received on: 2019.11.03

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.

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