

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2020

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: redaksiya@pedklin.ru<http://www.ped-perinatology.ru>

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065

для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066для предприятий и организаций
Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516

для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519для предприятий и организаций
Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.

Тираж 5000 экз. Заказ № 223

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. Саратов, 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
Геге 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
Мизерничий 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
Габдулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переновская П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Сушарева 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)

2.2020

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 «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров» /

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

Kobrinetsky B.A., 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
Gabuslov 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
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii» / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva» / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year
Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.
At a reprint of materials the reference to the journal is required
Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № 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 № 223

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ЮБИЛЕЙ

Ворсанова Светлана Григорьевна (к 75-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

Мазанкова Л.Н., Понкин И.В., Чеботарева Т.А.,
Понкина А.А.
Правовые аспекты в практике врача-инфекциониста

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Кешишян Е.С.
Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни

Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б.,
Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В.
Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных женщин и новорожденных детей

Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н.
Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинко-иммунологических исследований

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С.
Возраст матери как фактор риска врожденных пороков развития

Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Куринная О.С.,
Кравец В.С., Колотий А.Д., Демидова И.А.,
Шаронин В.О., Юров Ю.Б., Юров И.Ю.
Синдром дисомии хромосомы Y (47,XYY) у детей с умственной отсталостью, нарушениями полового развития и различными аномалиями генома: молекулярно-цитогенетические исследования

Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Дударева М.В.,
Тюрина Е.Б.
Роль матриксной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой

Кимирилова О.Г., Харченко Г.А.
Клинико-лабораторная оценка эффективности гипотонического раствора для пероральной регидратации при кишечных инфекциях у детей

Балыкова Л.А., Глотов А.С., Ивянский С.А.,
Широкова А.А., Солдатов О.М., Гришуткина И.А.,
Варлашина К.А., Кrasнопольская А.В.
Связь между изменениями артериального давления и морфофункциональной перестройкой сердца у юных атлетов

Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И.,
Чепурнова Е.С., Мамедов А.А., Подчерняева Н.С.,
Чебышева С.Н., Харке В.В., Дудник О.В.,
Раденска-Лоповок С.Г.
Клинико-рентгенологические диагностические критерии поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной ограниченной склеродермией

Бантеева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н.
Динамика заболеваемости юношей 15–17 лет в Российской Федерации

ANNIVERSARY

5 Vorsanova Svetlana Grigor'evna (to the 75th anniversary)

EDITORIAL

7 Mazankova L.N., Ponkin I.V., Chebotareva T.A.,
Ponkina A.A.
Legal aspects in the infectious disease specialist's practice

LITERATURE REVIEW

15 Alyamovskaya G.A., Sakharova E.S., Keshishyan E.S.
Modern approaches to the physical development indicators in children in their first months of life

22 Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N.,
Kharlamova N.V.
The role of endothelial cell precursors in the blood of pregnant women and newborn children

28 Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Os'kin A.N.
Rotavirus infection and immunity: discussion issues of clinical and immunological studies

ORIGINAL ARTICLES

34 Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S.
Mother's age as a risk factor of birth defects

40 Vorsanova S.G., Solovyev I.V., Kurinnaya O.S., Kravets V.S.,
Kolotii A.D., Demidova I.A., Sharonin V.O., Yurov Yu.B.,
Yurov I.Yu.
The Y chromosome disomy syndrome (47, XYY) in children with mental retardation, deviations of sex development and different genome anomalies: molecular cytogenetic studies

49 Lebedenko A.A., Semernik O.E., Dudareva M.V.,
Tyurina E.B.
The role of matrix metalloproteinase-9 in the genesis of chronic bronchi inflammation in children with bronchial asthma

55 Kimirilova O.G., Kharchenko G.A.
Clinical and laboratory efficacy of hypotonic solution for oral rehydration in children with intestinal infections

62 Balykova L.A., Glotov A.S., Ivyansky S.A., Shirokova A.A.,
Soldatov O.M., Grishutkina I.A., Varlashina K.A.,
Krasnopolskaya A.V.
The correlation of blood pressure changes and cardiac morpho-functional restructuring in young athletes

71 Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakina O.I.,
Chepurnova E.S., Mamedov A.A., Podchernyaeva N.S.,
Chebysheva S.N., Kharke V.V., Dudnik O.V.,
Radenska-Lopovok S.G.
Clinical and X-ray diagnostic criteria for maxillofacial damage in children with juvenile limited scleroderma

80 Banteva M.N., Manoshkina E.M., Matveev E.N.
Dynamics of the incidence in the 15–17-year-old men in the Russian Federation

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Николаева Е.А., Сайфуллина Р.М., Шакирова А.Р.
Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание у мальчика 4 лет

Полянская М.В., Васильев И.Г., Чадаев В.А., Демушкина А.А., Хондкарян Г.Ш., Заваденко Н.Н., Алиханов А.А.
Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом

ДИСКУССИЯ И НАУЧНЫЕ ГИПОТЕЗЫ

Комкова Г.Н., Басова А.В.
Медицинские и правовые проблемы выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой массой тела

Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Николаева Е.А.
Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной аденолейкодистрофии

ОБМЕН ОПЫТОМ

Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А.
Синдром Алажилля у детей

Новосельцев Д.В., Одинцова Г.В., Горшков Д.В., Щетинина А.М.
Терапия судорог у доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Панасенко Л.М., Нefeldова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И.
Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей

Гизингер О.А.
Использование гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascophillum nodosum* в терапии острого риносинусита

CLINICAL CASES

- 86 Volgina S.Ya., Khaliullina Ch.D., Nikolaeva E.A., Sayfullina R.M., Shakirova A.R.
Pyruvate dehydrogenase complex deficiency — a rare mitochondrial disease in a 4-year-old boy
- 92 Polyanskaya M.V., Vasilyev I.G., Chadaev V.A., Demushkina A.A., Khondkaryan G.Sh., Zavadenko N.N., Alikhanov A.A.
Surgical treatment of epilepsy in a teenager with tuberous sclerosis

DISCUSSION AND SCIENTIFIC HYPOTHESES

- 99 Komkova G.N., Basova A.V.
Medical and legal problems of nursing children with extremely low body weight
- 104 Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A.
New genome editing technologies in the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy

EXPERIENCE EXCHANGE

- 108 Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A.
Alagille syndrome in children
- 117 Novoseltsev D.V., Odintsova G.V., Gorshkov D.V., Shchetinina A.M.
Therapy of neonatal seizures: a two-year retrospective study at Almazov National Medical Research Centre

FOR A PRACTITIONER

- 125 Panasenko L.M., Nefedova J.V., Kartseva T.V., Cherepanova M.I.
Obesity and its role in the development of metabolic syndrome in children
- 133 Gizinger O.A.
Hypertonic seawater solution with brown algae extract *Ascophillum nodosum* in the treatment of acute rhinosinusitis

С.Г. Ворсанова (к 75-летию со дня рождения)

21 марта 2020 года отметила юбилей Светлана Григорьевна Ворсанова — доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член Европейского и Американского обществ генетики человека, врач высшей категории, эксперт в Федеральном реестре экспертов научно-технической сферы РФ, заведующая лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Светлана Григорьевна с 1965 г. работает в области медицинской генетики и генетики человека; в 1975 г. защитила кандидатскую, в 1991 г. — докторскую диссертации по специальности «генетика». Основными направлениями научной деятельности Светланы Григорьевны являлись фундаментальные исследования в области медицинской генетики, педиатрии и генетики человека, связанные с изучением генетических механизмов наследственных и врожденных болезней у детей и супружеских пар с нарушением репродуктивной функции, а также с разработкой новых высокоэффективных технологий молекулярно-цитогенетической диагностики, а именно многоцветовой флуоресцентной гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* (MFISH), сравнительной и серийной геномной гибридизации (HR CGH и arrayCGH, SNParray) или молекулярного кариотипирования у детей с недифференцированными формами умственной отсталости, аутизма, эпилепсии.

С.Г. Ворсанова является основоположником молекулярно-цитогенетической диагностики. Благодаря Светлане Григорьевне и при ее активном участии в начале 90-х годов прошлого века впервые в мире и в России научно обоснованы, разработаны и внедрены в практику здравоохранения современные молекулярно-цитогенетические методы для эффективной диагностики тяжелых социально значимых наследственных заболеваний. Под руководством С.Г. Ворсановой создана молекулярно-цитогенетическая школа, в рамках которой получена оригинальная отечественная коллекция хромосомоспецифичных ДНК-зондов на все хромосомы человека, которая не уступает зарубежным аналогам и позволяет экономить 50% бюджетных средств от стоимости одного исследования. Под руководством Светланы Григорьевны разработан и внедрен в систему здравоохранения метод диагностики моногенных синдромов, включая синдром Ретта, тяжелого нервно-дегенеративного заболевания с частотой 1 на 10000 девочек. Метод основан на использовании феноменов, связанных со структурой и функцией хромосом; эффективность диагностики с помощью этого метода составляет более 90%.



В результате научной деятельности С.Г. Ворсановой впервые в России успешно апробированы и внедрены высокоэффективные инновационные молекулярные технологии для диагностики микроделеций, микродупликаций и несбалансированных микротранслокаций при недифференцированных формах умственной отсталости и аутизма у детей; проведена оценка диагностического потенциала и внедрен протокол диагностики недифференцированных форм умственной отсталости у детей с помощью молекулярного кариотипирования.

За свой многолетний труд С.Г. Ворсанова имеет золотую, серебряную медали и дипломы ВВЦ, медаль к 850-летию г. Москвы, 3 почетные грамоты Минздрава РФ, знак «Отличник здравоохранения» (СССР), почетное звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации» и «Заслуженный деятель науки Российской Федерации»; награждена премией РАМН им. В.М. Бехтерева «Нейрогеномика: этиология, патогенез и поиск новых биологических маркеров нервных и психических болезней»; премией А.А. Киселя за большой вклад в развитие отечественной педиатрии; специальной международной премией в области медицины «За выдающийся вклад в науку в области медицины» Scopus Award Russia 2012 совместно с Российским фондом фундаментальных исследований; премиями в конкурсе «Лучшие научно-исследовательские работы» РНИМУ им. Н.И. Пирогова. С 2013 года и до настоящего времени С.Г. Ворсанова аккредитована экспертом в Федеральный реестр экспертов научно-технической сферы.

Светлана Григорьевна является членом редколлегии научных журналов «Molecular Cytogenetics», «Journal of Pediatric Neurology», «Current Genomics», «World Journal of Clinical Pediatrics», «Научные резуль-

таты биомедицинских исследований». Ею подготовлены 10 кандидатов медицинских и биологических наук, 3 доктора медицинских наук, более 30 специалистов в области молекулярно-цитогенетической диагностики и клинической цитогенетики в России и за рубежом.

С.Г. Ворсановой опубликовано более 1400 научных работ, 14 монографий и 38 глав в монографиях и учебных пособиях, получено 9 патентов

на изобретения (в соавторстве), представлено 6 рационализаторских предложений, 4 методические рекомендации, 5 информационных писем. Критерий Хирша (*h-index*), дающий объективную оценку научной деятельности ученого и основанный на количестве публикаций и цитирований, равен по Web of Science 27, Scopus – 29, Google – 40 и eLibrary (РИНЦ) – 34.

Коллектив НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, коллеги и ученики поздравляют Светлану Григорьевну и желают ей новых творческих успехов, крепкого здоровья и благополучия.

Редколлегия журнала присоединяется к этим теплым пожеланиям.

Правовые аспекты в практике врача-инфекциониста

Л.Н. Мазанкова¹, И.В. Понкин², Т.А. Чеботарева¹, А.А. Понкина³

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

²Институт государственной службы и управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия;

³Институт государственно-конфессиональных отношений и права, Москва, Россия

Legal aspects in the infectious disease specialist's practice

L.N. Mazankova¹, I.V. Ponkin², T.A. Chebotareva¹, A.A. Ponkina³

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

²The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

³Institute of State and Confessional Relations and Law, Moscow, Russia

Статья посвящена исследованию правового положения врача-инфекциониста и конкретных правовых аспектов в практике врача-инфекциониста. Авторы статьи акцентируют внимание на том, что применительно именно к врачам-инфекционистам особенно важно формировать правовую грамотность и компетентность (как одну из профессиональных компетенций врача) в рамках программ повышения квалификации непрерывного профессионального образования.

Ключевые слова: правовой статус врача, права врачей, медицинская деонтология, инфектология, инфекция.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Понкин И.В., Чеботарева Т.А., Понкина А.А. Правовые аспекты в практике врача-инфекциониста. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-7-14

The article studies a legal status and specific legal aspects in the practice of the infectious disease specialist. The authors of the article emphasize how important it is to develop legal literacy and competence (as one of the doctor's professional competencies) within the framework of continuing professional education programs.

Key words: physician's legal status, physician's right, medical deontology, infectology, infection.

For citation: Mazankova L.N., Ponkin I.V., Chebotareva T.A., Ponkina A.A. Legal aspects in the infectious disease specialist's practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-7-14

Вопросы правовых аспектов в практике врача-инфекциониста лечебно-диагностического учреждения и специфики правового положения врача-инфекциониста до сих пор не получили в отечественной научной литературе должного освещения и объяснения от представителей как медицинской, так и юридической наук, тем более в междисциплинарной исследовательско-интерпретационной проекции. Зарубежные издания тоже крайне скудны на этот счет. Между тем эти вопросы имеют прямое отношение к правам врачей [1].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0895-6707, e-mail: mazankova@list.ru

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

123242 Москва, Баррикадная улица, д. 2/1, стр. 1

Понкин Игорь Владиславович — д.ю.н., проф. кафедры государственного и муниципального управления Института государственной службы и управления РАНХиГС при Президенте РФ, ORCID: 0000-0003-4438-6649

119571 Москва, пр. Вернадского, д. 82, кор. 1
Понкина Александра Александровна — к.ю.н., зам. председателя правления Института государственно-конфессиональных отношений и права, ORCID: 0000-0002-0227-8482

e-mail: droit.du.patient@gmail.com

127055 Москва, ул. Новослободская, д. 58, кор. 5

К сожалению, в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и в Федеральном законе от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» эти вопросы не нашли должного учета. В числе прав врачей, перечисленных и гарантированных частью 1 статьи 72 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», эти вопросы также почти не отражены в плане создания условий для выполнения трудовых обязанностей и страхования риска своей профессиональной ответственности.

В последние годы все более возрастает внимание к юридическим проблемам врачей и их правам, обязанностям, ответственности. Это происходит не только со стороны ориентированных на защиту пациентов организаций и правоохранительных органов (в связи с ростом жалоб, судебных дел, досудебных разбирательств и пр.) [2] и со стороны представителей юридической науки [1, 3, 4], но и прежде всего и более всего — со стороны медицинской общности, медицинских организаций, врачебных самоуправляемых и саморегулируемых органов [5].

Практически все авторы и документы подводят к выводу о насущной необходимости повышения правовой грамотности врачей, что позволило бы им

лучше понимать проблемы нормативно-правового регулирования в области здравоохранения, лучше ориентироваться в правовом пространстве, лучше знать свои права и обязанности, свою ответственность. Названному кругу вопросов (в том числе в контексте вопросов овладения правовой грамотностью как профессиональной компетенцией врача-инфекциониста на этапе непрерывного профессионального образования) посвящена настоящая статья. В современных условиях возрастания количества уголовных дел в отношении врачей-инфекционистов демонстрируется актуальность данной проблемы, которую надлежит обсуждать [6, 7].

Специфичность правовой и ценностной онтологии повседневной деятельности врача-инфекциониста и его деятельности в критических клинических ситуациях

Правовая и ценностная онтология повседневной деятельности врача-инфекциониста и его деятельности в критических ситуациях существенно отличается от таковой у врачей других специализаций, существенно осложнена спецификой онтологии его работы, заключающейся в следующем (специфические негативные последствия, обусловленные дефектными «реформами» в сфере здравоохранения, в настоящей статье не затрагиваются):

1) деятельность врача-инфекциониста имманентно онтологически связана или сопряжена с инфекционными процессами и детерминирована постоянным, систематическим контактированием с патогенными или условно-патогенными возбудителями (инфектогенами) и носителями инфекций, в том числе и очень часто отсутствует информированность об этом в необходимой мере, что определяет следующее:

- специфичная и повышенная ответственность врача-инфекциониста;

- особые для здоровья и жизни самого врача-инфекциониста риски, сопряженные с его деятельностью (риск заражения на рабочем месте);

- специфические вредные и пониженно-комфортные для самого врача-инфекциониста условия труда, повышенная интенсивность и глубина физических и психологических перегрузок (в нашей стране не соответствующих размерам оплаты труда) в его повседневной деятельности;

2) деятельность врача-инфекциониста выражено сопряжена с энтропийными процессами, детерминированными появлением совершенно новых инфекционных агентов, мутациями (в том числе высокоспецифичными и интенсивными, высокоскоростными) возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе с приобретением таковыми свойств к «иммунному ускользанию» и устойчивости (ригидности) к известным и ранее эффективно применявшимся средствам и методам терапии, что детерминирует следующее:

- практически постоянная необходимость (вынужденность) поисков и обеспечения существенного развития диагностических и терапевтических средств и методов инфектологии (при достаточно выраженной в нашей стране затрудненности для практикующего врача-инфекциониста за свой счет проходить с нужной периодичностью повышение квалификации и ограниченности делать это за государственный счет, за счет работодателя); начатый переход на новые условия непрерывного медицинского образования (в данном случае – в отношении врачей-инфекционистов) создает определенные положительные тенденции и перспективы, но в общем ситуацию меняет мало [8, 9];

- повышенные риски врачебных ошибок и в целом дефектов медицинской помощи в отношении пациентов в деятельности врача-инфекциониста;

- повышенные интенсивность и глубина эмоционального выгорания врача-инфекциониста;

3) деятельность врача-инфекциониста выражено сопряжена с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, – внутрибольничными инфекциями (нередко устойчивыми к антибиотикам внебольничными инфекциями), что также детерминирует повышенные риски врачебных ошибок;

4) сопряженность, увязанность врача-инфекциониста лечебно-диагностического учреждения с системой санитарно-эпидемиологических мероприятий в условиях мультидетерминированности заболеваний и сложной интерсекциональности их причин (в том числе социальных).

Все изложенное одновременно предопределяет и особую специфику правового положения именно врача-инфекциониста по отношению к общему объему правовых статусов в профессиональном врачебном сообществе. Все это налагает значительную специфику на отношения между врачом-инфекционистом и пациентом и между медицинской организацией и пациентом, а также на отношения между медицинской организацией и осуществляющей в ней трудовые отношения врачом-инфекционистом. И, что гораздо более важно для самого врача-инфекциониста, влечет для него существенное редуцирование реальных возможностей защищаться и быть защищенным, отстоять свою невиновность (при объективно своей невиновности) в случае дефекта медицинской помощи, повлекшего печальные последствия для пациента.

Повышенная рискогенность профессиональной деятельности врача-инфекциониста для его собственного здоровья

Риск инфицирования врача-инфекциониста (возбудителем туберкулеза, ВИЧ и др.) на рабочем месте (с последующим заболеванием и даже смертью) зависит от очень многих условий, в числе которых – условия его труда. Но какие бы строгие меры ни принимались, эта проблема остается.

Ежегодно в России около 320 тыс. медицинских работников не выходят на работу из-за болезней, приводящих к инвалидизации и повышенной смертности среди врачей и среднего медицинского персонала в трудоспособном возрасте. Так, в возрасте до 50 лет показатели смертности медицинских работников в среднем на 32% выше, чем средние показатели смертности населения по стране. При этом именно инфекции занимают доминирующее место [10, 11].

Частные юридически значимые ситуации в онтологии профессиональной деятельности врача

В настоящее время в России в лечебно-диагностических медицинских учреждениях наблюдается резкий рост негативного отношения к медицинским работникам и жалоб на них пациентов, а в детских медицинских организациях — родителей. Количество жалоб увеличивается более чем интенсивно.

Ситуация с халатностью некоего врача, его безобразным, безответственным поведением и отношением к пациенту более или менее ясна, что с медико-правовой, что с медико-деонтологической позиций. И в настоящей статье не рассматривается. Но что делать добросовестному врачу в ситуации жалоб пациентов? Нужно ли доказывать свою правоту (в смысле — не безнадежное ли это дело)? Всегда ли необходимо отвечать на жалобы? Каким образом следует отвечать? Чтобы, по крайней мере, этот ответ не был бы в последующем приобщен (в невыгодной для врача модальности) к уголовному делу, возбужденному в отношении этого врача.

Если рассматривать по аналогии закона, согласно ч. 3 ст. 11 Федерального закона от 02.05.2006 № 59-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации» [12], правомерно не отвечать на обращения, содержащие оскорбительные выражения или угрозы, как реализующие недопустимое злоупотребление правом. При этом понятие «оскорбительный» является если не «бесконечно растяжимым», то весьма обширным по содержанию, нуждающимся в уточнении в конкретной ситуации, требующей рассмотрения по существу.

Пример: жалоба матери ребенка N., 3-х лет, с окончательным диагнозом: острая кишечная инфекция. В жалобе матери ребенка основной причиной дефекта оказания медицинской помощи было указано отсутствие динамики медицинских осмотров дежурным врачом в ночной период времени от момента госпитализации в 21.00 до 8.00. При экспертизе данной жалобы было установлено, что в приемном отделении стационара проведен осмотр педиатром в 21.10 и хирургом в 21.30. Выполненные на этапе госпитализации в период с 21:30 до 22:10 исследования общего анализа крови, общего анализа мочи, ультразвукового исследования органов брюшной полости и исследование кислотно-щелоч-

ного состава, глюкозы и электролитов крови позволили исключить острую хирургическую патологию, электролитные и метаболические нарушения, ацетонемическое состояние, дебют сахарного диабета. По записям в истории болезни ребенка N. дважды был проведен осмотр пациента дежурным врачом, указаны температура тела ребенка на момент осмотра, показатели артериального давления, частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений и статус ребенка. Кроме того, в истории болезни имеется запись о повышенно-тревожном состоянии матери и использовании ею ненормативной лексики в адрес врача и угроз причинения вреда его здоровью. Таким образом, жалоба матери признана необоснованной и, вероятнее всего, имела эмоциональную основу. Увы, такие эмоциональные выплески, когда родители испытывают острейший стресс, связанный с болезнью ребенка и необходимой госпитализацией в стационар, тоже наблюдаются в онтологии врача-инфекциониста и врача любой специальности.

Вместе с тем, если жалоба признается обоснованной, врачи имеют право на ответ с объяснениями обстоятельств оказания медицинской помощи и содержания оказанной медицинской помощи. Это может быть сделано с привлечением врачебных комиссий внутри медицинской организации, где работает врач.

Разрабатывать краткие универсальные алгоритмы на этот счет — дело совершенно неблагодарное, поэтому ниже вкратце мы изложим обобщенный перечень возможных и необходимых юридически значимых действий. Эти действия в любом случае придется совершать для защиты прав, законных интересов и профессиональной чести врача. Итак, требуются следующие действия:

1) тщательный анализ сути претензий, инвектив, требований и субъективных оценок, изложенных в жалобе пациента, его законного представителя, наконец, его адвоката;

2) тщательное исследование всей референтной медицинской документации (медицинской карты, истории болезни, заключений о результатах медицинских исследований) по данному делу (это наиболее важный источник доказательств вины или невиновности по врачебным делам), отражающей состояния пациента (при поступлении, промежуточные, после выписки); анализ информации: жалобы пациента, анамнез, назначенные медицинские исследования, основания для них и результаты их проведения, «за» и «против» клинического диагноза, основания для избрания и содержание тактики ведения больного, развитие симптомов, интерпретация результатов анализов (все это по возможности надлежит отражать в медицинской документации);

3) сбор объяснений у других (помимо обсуждаемого врача) сотрудников медицинской организации, в рамках своего медицинского функционала

общавшихся с пациентом (обжаловавшего действия врача), осуществлявшим первичный опрос или осмотр либо медицинские исследования этого пациента;

4) коллегиальная (или распределенная по нескольким другим врачам) экспертиза действий врача (чьи действия обжалованы в административном порядке или повлекли уголовно-процессуальную проверку, возбуждение уголовного дела) — в части обоснованности и адекватности произведенного им медицинского диагностического обследования и опроса им пациента (обжаловавшего действия врача), постановки диагноза, назначения медицинских исследований и тактики ведения больного; причем, полагаем, обоснованно для большей эффективности и объективности рассмотрения и оценки случая не только априорно в защиту обсуждаемого врача, но и (в лице специально выделенного специалиста этой же медицинской организации) в состязательном (проигрывание ситуации) рассмотрении в защиту требований пациента;

5) при объективно выявленном дефекте оказанной медицинской помощи оценка вклада всех обстоятельств и всех причастных лиц, вида такого дефекта (невиновное поведение врача в условиях врачебной ошибки, либо несчастный случай, либо дефект фармацевтического обеспечения, сбой медицинской аппаратуры, халатность в действиях обсуждаемого врача или иного задействованного медицинского работника) [13, 14];

6) при необходимости, проведение личных встреч с заявителями для уточнения и/или доведения позиций, согласования путей для разрешения конфликта;

7) на врачебной комиссии утверждение окончательных итогов рассмотрения жалобы и обстоятельств дела, текста письменного ответа пациенту или проводящему (по жалобе пациента) проверку органу.

Практически на каждом из указанных этапов может крыться существенно значимая основа для правовой (юридической) оценки жалобы и отражаемой ею ситуации, а равно для оценки судебной перспективы рассмотрения. Однако здесь же можно отыскать релевантные обоснования не только невиновности врача в уголовно-правовом, административно-правовом и гражданско-правовом смыслах и значениях, но и обоснование соблюдения им всех необходимых протоколов, клинических рекомендаций, соответствия его (и других врачей в этой же ситуации) поведения разумному поведению.

Пример: в жалобе отца ребенка W. двух лет отмечалось, что при установленном диагнозе RS-инфекции с выраженным бронхообструктивным синдромом лечащим врачом не была назначена противовирусная этиотропная терапия и это привело к ухудшению состояния, развитию пневмонии и нанесло вред здо-

ровью ребенка. Однако в истории болезни при поступлении не были описаны клинические симптомы бронхообструктивного синдрома, анализ крови на RS-вирус не был взят, на рентгенограмме органов грудной клетки — отражены признаки начинающейся правосторонней пневмонии, назначена антибактериальная терапия пневмонии. Жалоба может быть признана не соответствующей клинической ситуации, отраженной в медицинской карте стационарного больного.

Обращение граждан в правоохранительные органы по ситуациям, в которых имелся дефект медицинской помощи или таковые так субъективно оценены заявителями, нередко заканчивается открытием уголовного дела. К примеру, по данным Следственного комитета Российской Федерации, только в 2016–2017 гг. в производстве следственных органов Российской Федерации находилось 143 уголовных дела в отношении 167 лиц со вступившими в законную силу судебными решениями. Деяния медицинских работников по этим делам квалифицированы в большинстве случаев по статье 109 «Причинение смерти по неосторожности» Уголовного кодекса Российской Федерации (78% дел), а также статьям 118 «Причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности», 124 «Неоказание помощи больному», 238 «Производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности» и 293 «Халатность» Уголовного кодекса Российской Федерации [2]. Хотя врачи-инфекционисты не входят в пятерку профессиональных специализаций, дающих наиболее существенные приросты числа дефектов медицинской помощи, а сами масштабы не слишком велики в масштабах страны, фиксируемая в последние 10 лет тенденция не может не вызывать тревоги и предопределяет актуализацию обсуждаемого тематического горизонта.

Более того, проблема усугубляется тем, что среди личного состава органов Следственного комитета Российской Федерации, органов прокуратуры Российской Федерации практически нет компетентных специалистов в медицинской праве, фармацевтическом праве и биоэтике. При решении вопроса о вине врача и привлечении его к уголовной ответственности, например, по статье 109 «Причинение смерти по неосторожности» или 118 «Причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности» Уголовного кодекса Российской Федерации используются заключения судебно-медицинских экспертов и экспертов-клиницистов, в отношении которых тоже есть ряд вопросов, равно как и правовых пробелов в части урегулирования их профессиональной деятельности.

При рассмотрении конкретных случаев неблагоприятных исходов врача зачастую обвиняют в несо-

блюдении стандартов оказания медицинской помощи по той или иной нозологии. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [15], соответствие лечебно-диагностических мероприятий принятым стандартам обязательно, по крайней мере в части их учета (п. 4 ст. 10, ч. 1 ст. 36.2, п. 4 ч. 1 ст. 37, п. 3 ч. 2 ст. 37. Согласно п. 3 ч. 1 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций, требования к разработке и утверждению которых определяются ст. 37 этого Федерального закона [15].

Однако сегодня фиксируется определенный разрыв между стандартами Минздрава с длительными сроками запрограммированного действия (например, по детских инфекциям) и клиническими протоколами, обновляемыми регулярно, которые в существенно большей мере соответствуют современным подходам к диагностике и лечению с применением новых медицинских технологий и лекарственных средств. Доказать вину врача, исходя из выявления факта и фиксации меры несоответствия его действий (их несоответствия) стандартам оказания помощи и клиническим рекомендациям, весьма затруднительно (если вести речь об объективности) без учета многофакторного анализа истории болезни и действий врача у постели больного, особенно с инфекционной патологией, при которой подтверждение диагноза требует времени (порою существенного), а принимать решение в конкретной ситуации по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению нужно безотлагательно.

Резкое и скоротечное ухудшение состояния пациента и последующий летальный исход нередко является следствием затягивания принятия решения по адекватному оказанию медицинской помощи. Но такое затягивание, в свою очередь, может быть детерминировано объективными обстоятельствами помимо воли врача (повторные медицинские исследования, проблемы диагностики и др.). В этих условиях излишняя спешка может повлечь еще большие проблемы для пациента, существенно более высокие риски непоправимого вреда его здоровью и даже его гибели. Если неясен диагноз, то совершенно невозможно назначить адекватную терапию.

Но в таких случаях бездействие врача следственными органами и органами дознания оценивается как находящееся в прямой причинно-следственной связи со случившимся неблагоприятным исходом. И это является существенной проблемой, потому что врачу надо доказывать правоту своих действий, в том числе правоту принятого им решения —

отсутствие действий в течение какого-то периода. Например, если речь идет об инфекционном заболевании фульминантного характера с гарантированным (на современном уровне развития медицины) летальным исходом или инвалидизацией и диагностика была ограничена временем, неблагоприятный исход непредотвратим в любом случае.

От такого горизонта событий необходимо ограничивать ситуации с явной прямой причинно-следственной связью между дефектами оказания медицинской помощи и неблагоприятным исходом заболевания. К таким случаям можно отнести несвоевременность оказания помощи, недооценку данных анамнеза и тяжести состояния больного, несоблюдение стандартов и порядков оказания медицинской помощи, в том числе недостаточность обследования, приведших к постановке неправильного диагноза. Пример: ребенок грудного возраста в тяжелом состоянии поступает на 3-й день болезни в приемное отделение стационара с признаками токсикоза, дыхательной недостаточности вследствие обструкции, с температурой тела 39 °С. Ставится диагноз «ОРВИ». Лечение симптоматическое. Обследование не проводится. Через 2 ч наступила смерть ребенка от дыхательной и сердечной недостаточности на фоне пневмонии, плеврита, менингита, подтвержденных при вскрытии как генерализованная бактериальная инфекция с полиорганной недостаточностью. Неоказание диагностической и лечебной помощи на догоспитальном и госпитальном этапе явилось причинно-следственной связью с летальным исходом. Еще пример: не учтены и не собраны данные анамнеза о наличии у ребенка нарушений ритма сердца и не проведены исследования работы сердца на фоне острого инфекционного заболевания, лихорадки, интоксикации, что привело к остановке сердца от аритмогенной кардиопатии на высоте температуры тела 39 °С.

Но и в таких случаях необходимо разбираться в тонкостях ситуаций, хотя бы для того, чтобы предотвратить их повторение.

Оценивание действий врача возложено на врачебную комиссию (в части ее компетенции), которая согласно ч. 2 ст. 48 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» создается в медицинской организации, в числе прочего в целях принятия решений в наиболее сложных и конфликтных случаях по вопросам профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, профессиональной пригодности некоторых категорий работников, осуществления оценки качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий, в том числе назначения лекарственных препаратов, назначения и коррекции лечения в целях учета данных пациентов при обеспечении лекарственными препаратами, а также принятия решения

по иным медицинским вопросам. Вопрос только в том, насколько действительно весомы решения врачебных комиссий в рамках уголовных дел [15].

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в деятельности врача-инфекциониста (угрозы пациентам)

Внутрибольничные инфекции — в здравоохранении это одна из серьезнейших проблем не только прошлого [16, 17], но и современности [18]. Неслучайно в зарубежном законодательстве этим вопросам придается очень большое значение, к ним относятся со всей серьезностью (статьи L. 1142-17, L. 1142-17-1, L. 1142-22, L. 1142-6, L. 1142-5, L. 1142-14, L. 1142-28, L. 1142-8, L. 1142-21 Французского кодекса здравоохранения [19]). Т.С. Eickhoff и соавт. [16] еще 50 лет назад писали, что характер госпитальной перекрестной инфекции сильно изменился с появлением эры антибиотиков, что зафиксирован и даже задокументирован уже к тому времени непрерывно развивающийся характер внутрибольничных инфекций, что изменение характера внутрибольничных инфекций, очевидно, напрямую связано и часто является прямым результатом изменения характера медицинской помощи.

Согласно определению, данному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), внутрибольничная инфекция — это любое клинически выраженное заболевание микробного происхождения, поражающее больного в результате его госпитализации или посещения лечебного учреждения с целью лечения, а также больничный персонал в силу осуществления им деятельности, независимо от того, проявляются или не проявляются симптомы этого заболевания во время нахождения данных лиц в стационаре [20]. Согласно ВОЗ «инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляют серьезную проблему общественного здравоохранения в силу их частого возникновения, поскольку они приводят к заболеваемости и смертности и составляют значительное бремя для пациентов, медицинских

работников и систем здравоохранения... Вспышки ИСМП могут иметь тяжелые последствия в больницах, а передача инфекции от бывших пациентов, посетителей и персонала может также приводить к вспышкам заболеваний вне стационаров» [21]. По имеющимся статистическим данным ВОЗ, неблагоприятные явления, вызванные небезопасным оказанием медицинской помощи, как представляется, служат одной из 10 основных причин смерти и инвалидности во всем мире, при этом внутрибольничными инфекциями в стационарах заражаются 7 пациентов из 100 в странах с высоким уровнем дохода и 10 пациентов из 100 в странах с низким и средним уровнем дохода [22, 23].

Заключение

Ограниченность понимания всего этого сложнейшего и очень проблемного, многообразного комплекса вопросов, лишь общими крупными мазками затронутого в настоящей статье, влечет не только множество дефектов в нормативно-правовом регулировании государством положения врача-инфекциониста, его прав и обязанностей, его ответственности, гарантий и механизмов правовой поддержки и защиты, но и появление крайне примитивных (если не сказать — откровенно убогих) «должностных инструкций врача-инфекциониста» (в Интернете примеров в открытом доступе предостаточно). Все это также совершенно не способствует созданию надлежащих правовых и организационных условий для нормальной работы врачей-инфекционистов. Но сказанное — это мелочи в сравнении с тенденцией установления в целом преобладающего и расширительного уголовно-правового обвинительного уклона в отношении дефектов медицинской помощи.

Выход — не только в надлежащем усовершенствовании законодательства, но и в реформе непрерывного медицинского образования, включении вопросов правовой грамотности в объем компетенций врача. В любом случае эти вопросы следует обсуждать и настоящая статья является приглашением к научной дискуссии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Понкина А.А., Понкин И.В. Права врачей. Издание 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 192. [Ponkina A.A., Ponkin I.V. Doctors rights. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 192 (in Russ.)]
2. Криминалистическая характеристика преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи и медицинских услуг. Сопровождено письмом Председателя Следственного комитета Российской Федерации А.И. Бастрыкина от 01.02.2019 № Исх.ск-226/1-3267-19/84 Министру здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой. <http://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Pismo-SKR-Kriminalisticheskaya-harakteristika-prestuplenij-svyazannyh-s-nenadlezhashhim-okazaniem-MP.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2020 [Forensic

characteristics of crimes related to the improper provision of medical care and medical services. Accompanied by a letter from the Chairman of the Investigative Committee of the Russian Federation A.I. Bastykin 01.02.2019 № Iskh.sk-226/1-3267-19/84 to the Minister of Health of the Russian Federation V.I. Skvortsova. <http://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Pismo-SKR-Kriminalisticheskaya-harakteristika-prestuplenij-svyazannyh-s-nenadlezhashhim-okazaniem-MP.pdf>. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]

3. Медицинское право России. Учебник для бакалавров. Под ред. А.А. Мохова. М.: Норма — Инфра-М, 2015; 336. [Russian Medical Law. A Textbook for bachelor's degree recipient. A.A. Mokhov (ed.). Moscow: Norma — Infra-M, 2015; 336. (in Russ.)]

4. Понкин И.В., Понкина А.А. Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 176. [Ponkin I.V., Ponkina A.A. Law regulation of palliative care. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 176. (in Russ.)]
5. Защита прав врачей: практикум по тактике. Под ред. И.О. Печерей. М.: Национальная медицинская палата, 2018; 121. [Protecting the rights of doctors: a workshop on tactics. I.O. Pecherej (ed.). Moscow: Nacional'naja medicinskaja palata, 2018; 121. (in Russ.)]
6. Симбирская З. Никогда не думала, что меня будут судить за смерть пациента. <https://www.idelreal.org/a/30327964.html>. Ссылка активна на 12.02.2020. [Simbirskaya Z. Never thought that they would judge me for the death of a patient. <https://www.idelreal.org/a/30327964.html>. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
7. Александрова В. Во Владимире будут судить врача-инфекциониста. Из-за неправильного лечения в больнице №6 скончался пациент. <https://zebra-tv.ru/novosti/ekstcessi/vo-vladimire-budut-sudit-vracha-infektsionista-iz-za-nepravilnogo-lecheniya-v-bolnitse-6-skonchalsya>. Ссылка активна на 12.02.2020. [Alexandrova V. The infectious disease doctor will be convicted in Vladimir. The patient died due to improper treatment in hospital №6. <https://zebra-tv.ru/novosti/ekstcessi/vo-vladimire-budut-sudit-vracha-infektsionista-iz-za-nepravilnogo-lecheniya-v-bolnitse-6-skonchalsya>. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №332 «Об утверждении Правил использования медицинскими организациями средств нормированного страхового запаса территориального фонда обязательного медицинского страхования для финансового обеспечения мероприятий по организации дополнительного профессионального образования медицинских работников по программам повышения квалификации, а также по приобретению и проведению ремонта медицинского оборудования». https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/pravit_rf/postanovl_prav_rf_332_21_04_2016.pdf. Ссылка активна на 12.02.2020. [Decree of the Government of the Russian Federation dated 21.04.2016 №332 «On approval of the Rules for the use by medical organizations of the funds of the normalized reserve stock of the territorial fund of compulsory medical insurance for financial support of measures for the organization of additional professional education of medical workers under continuing education programs, as well as for the acquisition and repair of medical equipment» https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/pravit_rf/postanovl_prav_rf_332_21_04_2016.pdf. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
9. Приказ Минздрава России от 21.11.2017 № 926н «Об утверждении Концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года». https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/mz/2017/926.pdf. Ссылка активна на 12.02.2020. [Order of the Ministry of Health of Russia dated 21.11.2017 № 926n «On Approving the Concept for the Development of Continuing Medical and Pharmaceutical Education in the Russian Federation for the Period until 2021». https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/mz/2017/926.pdf. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
10. Бояркина С.И. Условия труда российских врачей: риски для здоровья и инфекционной безопасности. Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология 2018; 11 (3): 346–363. DOI: 10.21638/spbu.12.2018.306. [Boyarkina S.I. Working conditions of Russian doctors: risks to health and infectious safety. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Sotsiologiya 2018; 11 (3): 346–363. (in Russ.)]
11. Социально значимые заболевания населения России в 2013 году: Статистические материалы. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Российской Федерации, «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2014; 71. https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/soc_znach_2014.pdf. Ссылка активна на 12.02.2020. [Socially significant diseases of the Russian population in 2013: Statistical materials. Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooohraneniya» Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. 2014; 71. https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/soc_znach_2014.pdf. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
12. Федеральный закон от 02.05.2006 № 59-ФЗ «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации». 2006; № 19. Ст. 2060. В ред. от 27.12.2018. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59999/. Ссылка активна на 12.02.2020. [Federal Law dated 02.05.2006 № 59-FZ «On the Procedure for Considering Appeals of Citizens of the Russian Federation». Meeting of the legislation of the Russian Federation. 2006; No. 19. Art. 2060. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
13. Понкина А.А. Врачебная ошибка и право на безопасную медицинскую помощь. М.: Изд. ред. журнала «ГлавВрач», 2013; 80. [Ponkina A.A. Medical error and the right to safe medical care. Moscow: Izd. red. zhurnala «GlavVrach», 2013; 80. (in Russ.)]
14. Понкина А.А. Врачебная ошибка в контексте защиты прав пациентов. МИГСУ РАНХиГС при Президенте РФ. М.: Консорциум специалистов по защите прав пациентов, 2012; 199. [Ponkina A.A. Medical error in the context of protecting the rights of patients. MIGSU RANHiGS under the President of the Russian Federation. Moscow: Konsorcium specialistov po zashhite prav pacientov, 2012; 199. (in Russ.)]
15. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». 2011. № 48. Ст. 6724. В ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 12.02.2020. [Federal Law dated «On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation». Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federatsii. 2011. № 48. St. 6724. V red. ot 27.12.2019, s izm. ot 13.01.2020. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
16. Eickhoff T.C., Brachman P.S., Bennett J.V., Brown J.F. Surveillance of nosocomial infections in community hospitals. I. Surveillance methods, effectiveness, and initial results. J Infect Dis 1969; 120 (3): 305–317. DOI: 10.1093/infdis/120.3.305
17. Wesley A.J. Nosocomial infections. Current Problems in Surgery 1973; 10 (8): 1–54. DOI: 10.1016/S0011-3840(73)80001-2
18. Khan H.A., Baig F.K., Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pac J Trop Biomed 2017; 7 (5): 478–482. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.01.019
19. Code de la santé publique (Dernière modification – 9 janvier 2020). <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200128>. Ссылка активна на 12.02.2020.
20. Глобальное бремя инфекций, связанных с медико-санитарной помощью. https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/ru/. Ссылка активна на 12.02.2020.

[The global burden of health-related infections. https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/ru/. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]

21. Основные компоненты для программ профилактики инфекций и инфекционного контроля: Второе совещание Неформальной сети по профилактике инфекций и инфекционному контролю в здравоохранении 26–27 июня 2008 г. Женева, Швейцария. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2010; 50. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92985/WHO_HSE_EPR_2009.1_rus.pdf. Ссылка активна на 12.02.2020. [Key components for infection prevention and infection control programs: Second meeting of the Informal infection prevention and infection control network in healthcare June 26–27, 2008 Geneva,

Switzerland. Geneva: World Health Organization, 2010; 50. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92985/WHO_HSE_EPR_2009.1_rus.pdf. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]

22. Безопасность пациентов. Информационный бюллетень. 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>. Ссылка активна на 12.02.2020. [Patient Safety. news-bulletin. 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>. The link is active on 12.02.2020 (in Russ.)]
23. Clean Care is Safer Care. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Geneva: World Health Organization, 2011; 34.

Поступила: 24.02.20

Received on: 2020.02.24

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни

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

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

Modern approaches to the physical development indicators in children in their first months of life

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

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

Одной из задач современной педиатрии является разработка стандартов прироста показателей физического развития у детей первых лет жизни. Клинические исследования показали, что значения массо-ростовых индексов не отражают состав тканей в организме и не могут использоваться как основные показатели гармоничности развития. В определенные возрастные периоды значения массо-ростовых индексов коррелируют с содержанием тощей и жировой массы и могут косвенно свидетельствовать о риске возникновения метаболических нарушений в зрелом возрасте. На скорость прироста основных показателей физического развития (масса и длина тела, окружность головы) существенное влияние оказывает вскармливание ребенка на первом году жизни; темпы физического развития также определяются гестационным возрастом. Для оценки физического развития недоношенных детей, особенно родившихся ранее 27-й недели, должны использоваться специальные центильные кривые, учитывающие вид вскармливания и современные особенности тактики выхаживания.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическое развитие, массо-ростовые индексы, центильные кривые.

Для цитирования: Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(2): 15–21. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–15–21

The design of new growth standards for infants in first years of life is one of the important problems in pediatrics today. Clinical issues showed, that body mass indices are not representative for body composition and couldn't be used as indicators of growth harmony. In definite periods of age, body mass indices correlate with fat-free and fat mass and can be predictors of metabolic disturbances in adulthood. Child's feeding in first year of life substantially influences to monthly gain of weight, height and head circumference; growth rate is also determined of gestational age. For growth assessment in premature infants, especially born before 27 week of pregnancy, special centile growth curves with considering of feeding and modern nursing tactics should have be used.

Key words: premature babies, physical development, mass-growth indices, centile growth curves.

For citation: Alyamovskaya G.A., Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Modern approaches to the physical development indicators in children in their first months of life. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65(2): 15–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–15–21

Рост и развитие — ключевые характеристики периода детства — основные маркеры здоровья и адекватного питания. По мнению ряда исследователей, конституциональные типы, сложившиеся к периоду младшего школьного возраста, в 70–85% случаев остаются постоянными [1]. Нарушение темпов физического развития может иметь неблагоприятное прогностическое значение. Проблему

представляют как замедление темпов физического развития, так и слишком интенсивный прирост показателей. В первом случае замедление темпов прироста основных показателей развития может быть прогностически неблагоприятным признаком становления когнитивного статуса в более поздние возрастные сроки (особенно у недоношенных детей) и в целом достоверно чаще ассоциируется с высокой заболеваемостью. Во втором случае избыточный прирост, например, массы тела в первые месяцы жизни ребенка может привести к формированию метаболических нарушений (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) в более старшем возрасте [2–4]. Избыточный прирост массы тела в раннем детском возрасте повышает риск возникновения ожирения, которое в настоящее время представляет большую проблему — во многих европейских странах распространенность ожирения среди детей 5–17-летнего возраста достигает 20% [5].

Физическое развитие характеризуется совокупностью антропометрических показателей. При обследовании

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7650-7084
e-mail: galina45@mail.ru

Сахарова Елена Станиславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2675-230X

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6268-7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

довании ребенка первых лет жизни обязательным считается измерение массы тела, длины тела и окружности головы; измерение окружности груди целесообразно только у детей особой группы с избыточным приростом окружности головы для сопоставления их значений между собой в процессе динамического наблюдения [1, 6].

На скорость прироста параметров физического развития влияют многие факторы — генетические (конституциональные), социально-экономические, наличие сопутствующих заболеваний. Большое влияние оказывает питание ребенка с момента рождения и на протяжении всего периода раннего детства. Для адекватной оценки физического развития у детей раннего возраста необходимы нормативы, вычисленные с учетом гестационного возраста, нутритивной поддержки, особенностей условий окружающей среды в первые месяцы жизни ребенка.

Методы оценки показателей физического развития у детей

Ранее в большинстве случаев для оценки динамики физического развития изучали абсолютные значения массы тела, роста, окружности головы. В настоящее время понятно, что прирост абсолютных значений не отражает гармоничности развития, в связи с чем в повседневной практике для оценки физического развития используют различные индексы — в частности индекс массы тела (ИМТ), представляющий собой отношение массы тела, выраженной в килограммах, к длине тела, выраженной в метрах и возведенной в квадрат, а также простое массо-ростовое отношение (индекс Кетле 1) — отношение массы тела в граммах к длине тела, выраженной в сантиметрах. Индекс Кетле 1 преимущественно используется у младенцев.

Более того, в связи с прогрессирующим увеличением частоты развития ожирения среди детей младшего возраста необходимо определять, за счет чего происходит прирост массы — за счет жировой или тощей ее составляющих, что важно для выявления риска возникновения метаболических нарушений в более поздние возрастные периоды, а также для своевременной коррективной нутритивной поддержки. Для определения нутритивного статуса состав тканей в настоящее время оценивают с помощью воздушной плетизмографии, позволяющей определить количество безжировой (тощей, FFM) и жировой (FM) масс, а также содержание относительного жира (%BF) в тканях тела.

Полученные значения массо-ростовых показателей и индексов анализируют с использованием центильного метода, а также z-оценки (z-score), представляющей собой отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения в популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения. Показатели, выходящие за рамки двух стан-

дартных отклонений от среднего значения в популяции, расцениваются как несоответствующие норме и требуют поиска причины выявленных нарушений.

Особенности оценки физического развития у доношенных детей на первом году жизни

Исследования показывают, что у доношенных детей ИМТ коррелирует с процентным содержанием относительного жира в теле и в некоторой степени определяет риск формирования сердечно-сосудистой патологии в подростковом и зрелом возрасте. По данным A. De Cunto и соавт. (2014) [7], z-оценка ИМТ у доношенных новорожденных детей в значительной степени коррелирует с процентом относительного жира в теле, однако не имеет большой прогностической значимости в отношении развития ожирения в дальнейшем. Исследования J. Villar и соавт. (2017) [8] показали, что наибольшую корреляцию с содержанием тощей и жировой массы у соответствующих гестационному сроку доношенных новорожденных имеет индекс Кетле 1. W. Perng и соавт. (2017) [9] на основании проведенных исследований установили большую взаимосвязь z-оценки индекса Кетле 1 и z-оценки ИМТ с содержанием тощей (но не жировой) массы в периоде новорожденности. Однако уже к 5-му месяцу жизни по мере прироста жировой массы появляется корреляция между значениями z-оценки индекса Кетле 1, z-оценки ИМТ и процента жировой массы, а прогностическая ценность указанных индексов в отношении тощей массы утрачивается [9]. Дети с малой для гестационного возраста массой тела при рождении имеют низкие показатели жировой массы, процентного содержания относительного жира и соотношения жировой/тощей масс по сравнению с новорожденными с соответствующей гестационному сроку массой тела. При этом низкая масса тела у них связана с уменьшением жировой примерно на 27% и тощей массы примерно на 73% по сравнению с соответствующими гестационному сроку доношенными новорожденными [10].

Рост ребенка напрямую связан с массой костной ткани — основным компонентом в составе тощей массы у детей раннего возраста, поэтому z-оценка длины тела, наоборот, коррелирует с содержанием тощей массы.

Еще один из доступных способов оценки — толщина кожной складки — при рождении в большей степени коррелирует с процентом тощей массы, чем жировой, причем это касается детей с адекватными или низкими показателями массы тела относительно гестационного возраста. У крупных для гестационного возраста детей толщина кожной складки при рождении коррелирует с содержанием жировой массы. К 5-му месяцу жизни, наоборот, отмечается прямая корреляция между толщиной кожной складки и содержанием жировой массы у детей

с адекватными возрасту показателями массы тела при рождении. Таким образом, определение толщины кожной складки в отсутствие более точных методов измерения состава тела может служить показателем ожирения у ребенка первого года жизни [9].

Высокие темпы прибавки массы тела на протяжении первых 2 лет жизни напрямую коррелируют с увеличением риска развития ожирения и повышением ИМТ в более поздние возрастные периоды [11]. При сравнении массо-ростовых показателей к 2 годам у доношенных детей в зависимости от вида вскармливания выяснилось, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, независимо от содержания белка в смеси были выше и тяжелее детей, получающих грудное вскармливание. У детей, получающих смесь с высоким содержанием белка, в сыворотке крови был выявлен наивысший уровень аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин). Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1-го типа в крови у них была на 60% выше, чем у детей, находящихся на грудном вскармливании, и тех, кто получал искусственную смесь с меньшим содержанием белка. У детей этой группы отмечалось также повышение уровня С-пептида в моче и соотношения С-пептид/креатинин, свидетельствующее об увеличении секреции инсулина (что подтверждалось также более низким уровнем глюкозы в крови). Проведенное исследование позволило предположить, что инсулиноподобный фактор роста 1-го типа служит главным фактором, определяющим прибавку массы тела в течение периода детства. При этом дети, получающие молочные смеси с высоким содержанием белка, имеют значительно более высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа в периоде раннего детства, а в зрелом возрасте этот показатель у них значительно ниже, чем у детей, длительно получающих грудное молоко. Это повышает риск развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета. Поэтому грудное вскармливание в периоде раннего детства оказывает защитное воздействие, снижая риск развития ожирения и сопутствующей патологии в зрелом возрасте [11, 12].

Динамика показателей физического развития в первые месяцы жизни у детей, рожденных недоношенными

Несмотря на многочисленные попытки оптимизации выхаживания недоношенных детей (особенно детей с массой тела при рождении менее 1500 г), проблема диспропорционального роста в этой категории детей остается одной из ведущих. Так, согласно результатам исследований ученых из США (2015 г.) у детей с очень низкой массой тела при рождении отмечается отставание физического развития в первые месяцы жизни — примерно 50% из них имеют показатели физического развития менее 10-го центиля, а 27,5% не достигают 3-го центиля

к 36 нед гестационного возраста. При этом кривая роста остается пологой даже в большей степени, чем кривая массы тела и окружности головы [13].

Недоношенные дети, особенно с малым гестационным возрастом, составляют наиболее уязвимую группу в плане нарушений физического развития, причем результаты многочисленных клинических исследований показывают, что степень нарушения напрямую коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка [6, 14–18]. Темпы физического развития глубоконедоношенного ребенка заметно отличаются от таковых у плода в III триместре беременности, что связано с огромной разницей в энергетических затратах при внутри- и внеутробном существовании. У недоношенного ребенка в 1-ю неделю после рождения происходит постнатальная потеря массы тела, главным образом за счет экстрацеллюлярной жидкости (минимальная масса отмечается на 4–7-е сутки жизни), а с начала 2-й недели жизни начинается прирост массы тела, напоминающий таковой в период внутриутробного развития. Первоначальная потеря массы, по данным разных авторов, восстанавливается в период с 8-х по 24-е сутки (в среднем на 16–19-й день), причем у детей с меньшей массой тела при рождении наблюдаются большая первоначальная потеря массы тела и большая длительность периода ее восстановления [14, 19, 20]. Исследования А. Lucas и соавт. (2001) [21], Р. Aggett и соавт. (2006) [22] показали, что потеря более 15% массы тела с последующим медленным восстановлением свидетельствует о трудностях адаптации ребенка и служит неблагоприятным признаком для прогноза физического развития в первые 2 года жизни.

При рождении количество жировой массы и относительного жира в теле у глубоконедоношенного ребенка (менее 34 нед) снижено, поэтому считается, что в этот период масса тела сама коррелирует с содержанием тощей массы. В дальнейшем, по мере прироста количества жировой массы, простые антропометрические показатели (масса и длина тела) утрачивают свою прогностическую ценность в отношении тощей массы. У более зрелых недоношенных (старше 34 нед) взаимосвязь массы тела при рождении с содержанием жировой и тощей массы значительно меньше, поэтому для оценки состава тела должны быть использованы другие методы.

Взаимосвязь индексов массы тела с содержанием жировой и тощей масс также зависит от гестационного возраста. Так, S. Ramel и соавт. (2017) [13] показали, что у детей, рожденных ранее 34-й недели, независимо от пола, снижение отношения массы тела к росту в первые месяцы жизни и его корреляция с процентным содержанием жировой и тощей масс отличается от таковых у более зрелых детей. ИМТ напрямую связан с процентным содержанием относительного жира в теле, независимо от пола и гестационного

возраста, в то время как индекс Кетле 1 коррелирует с содержанием относительного жира и тощей массы и определяет состав тела в большей степени, чем ИМТ.

В отношении динамики изменения состава тела данные разнятся. Так, согласно исследованию S. Ramel и соавт. (2011) [23] недоношенные дети с соответствующими гестационному возрасту показателями массы тела при рождении, несмотря на общее снижение тощей, жировой массы, относительного жира, к 3–4 мес скорректированного возраста достигают сопоставимых со значениями указанных параметров доношенных детей.

Метаанализ, выполненный в 2012 г., показал, что к 40 нед скорректированного возраста недоношенные дети имеют меньшие значения длины и массы тела, а также больший удельный вес жировой ткани и меньшее количество безжировой мышечной тощей массы в составе тела по сравнению с таковыми у детей, родившихся в срок [24]. У недоношенных также отмечается нарушение распределения жировой ткани в виде снижения количества подкожного жира и увеличения внутриабдоминальной жировой массы [25]. При этом у более зрелых недоношенных (с гестационным возрастом более 34 нед) разница нивелируется в течение первых месяцев жизни. Количество внутриабдоминальной жировой массы у менее зрелых детей может оставаться низким до 5 лет жизни [19, 26].

Темпы прироста массы тела у недоношенных детей в первые месяцы жизни

Результаты международного многоцентрового исследования, проведенного под эгидой Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), показали, что у одной категории глубоконедоношенных детей после 28 дней жизни увеличиваются темпы прироста физического развития в соответствии с внутриутробным приростом плода. К моменту достижения 40 нед постконцептуального возраста масса тела длина и окружность головы у них находятся в пределах не более 1 стандартного отклонения от аналогичных показателей у доношенных новорожденных. При этом дети с массо-ростовыми показателями при рождении, соответствующими гестационному возрасту, имеют плавный стабильный прирост; дети с низкими массо-ростовыми показателями для гестационного возраста демонстрируют стремительный прирост, так называемый «скачок», «догоняющий рост» показателей физического развития (catch-up growth) — быстрое увеличение массо-ростовых показателей (на 1–2 стандартных отклонения) к 40 нед постконцептуального возраста. Дети другой категории после 28 дней жизни сохраняют низкие темпы прироста показателей физического развития и к 40 нед постконцептуального возраста имеют массу и длину тела, отличающиеся от таковых у доношенных новорожденных на 2 стандартных отклонения и более [22].

Факторы, влияющие на догоняющий рост показателей физического развития и определяющие возраст его начала и продолжительность, окончательно не ясны. Проведенные в течение последних 10 лет исследования состояния здоровья недоношенных детей показали, что быстрый «скачок» показателей физического развития ассоциируется не только с более благоприятными исходами физического и психомоторного развития. Низкие темпы прироста массо-ростовых показателей в первые месяцы жизни с последующим резким приростом в более поздние возрастные периоды имеют прогностически неблагоприятное значение в отношении развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии во взрослом возрасте. Особенно четко эта связь прослеживается у недоношенных детей с низкими для гестационного возраста показателями физического развития на момент рождения [19, 27].

Следует отметить, что скорость прироста длины тела у недоношенных детей в большей степени генетически детерминирована и определяется ростом родителей, хотя выраженность «скачка» может быть разной в зависимости от гестационного возраста ребенка [27]. А. Euser и соавт. (2008) [19] показали, что у детей, достигших значения роста в диапазоне менее 2 стандартных отклонений к 3 мес скорректированного возраста, дальнейшая динамика роста соответствует таковой у доношенных; примерно у 10% детей, у которых такого скачка не было, низкие показатели роста сохраняются вплоть до зрелого возраста [19]. Значения окружности головы у большинства глубоконедоношенных детей остаются низкими до 6 мес скорректированного возраста, а затем малые значения окружности головы сохраняются у 22% недоношенных детей (по сравнению с 1% в контрольной группе), при этом окружность головы у мальчиков в среднем на 2 см (у девочек — на 1,2 см) меньше нормы [28].

Необходимо принимать во внимание, что прирост массы тела как основного и наиболее уязвимого показателя физического развития в значительной степени зависит от вида вскармливания и тяжести сопутствующих заболеваний. Так, общеизвестно, что наличие тяжелой бронхолегочной дисплазии и некротизирующего энтероколита служит прогностически неблагоприятным фактором в отношении динамики физического развития как в первые месяцы жизни, так и после выписки из стационара.

Прирост показателей физического развития у недоношенного ребенка в первые месяцы жизни в зависимости от вида вскармливания

Вскармливание недоношенного ребенка должно быть оптимальным для поддержания темпов роста, максимально приближенным к темпам роста плода в III триместре беременности. Исследование, проведенное в Центре коррекции развития детей раннего

возраста с участием недоношенных детей с массой при рождении менее 1500 г (всего 250 детей), показало, что лучший прирост массы тела в неонатальном периоде отмечался у детей, получающих обогащенное грудное молоко, а также у детей, находящихся на искусственном вскармливании специализированной жидкой смесью для недоношенных на стационарном лечении. У большинства из них к 40 неделям постконцептуального возраста масса тела была выше 10-го центиля. Дети, получающие грудное молоко, имели более низкие показатели массы тела, что подтверждает недостаточную калорийность грудного молока для глубоконедоношенного ребенка. Низкие показатели физического развития были отмечены у детей, вскармливаемых грудным молоком в сочетании со стандартной адаптированной молочной смесью. Самые низкие значения массы тела к указанному сроку наблюдались у детей, которые находились на искусственном вскармливании стандартной молочной смесью, большинство из них к 40 нед постконцептуального возраста не достигли массы, соответствующей 10-му центилу для доношенных новорожденных [29].

При грудном вскармливании наблюдается преимущественно прирост тощей массы, однако интенсивность ее накопления не соответствует внутриутробному приросту. Однако недоношенные дети, вскармливаемые грудным молоком, имеют более физиологичный состав тела, чем недоношенные дети, получающие специализированную смесь. У них темпы прироста массы тела в большей степени соответствуют внутриутробному, однако осуществляются за счет накопления жировой массы.

Как упоминалось, у недоношенных детей индекс Кетле 1 в первые месяцы жизни имеет большую прогностическую ценность в отношении процентного содержания тощей массы, а ИМТ в большей степени коррелирует с процентным содержанием жира в теле и в меньшей степени — с количеством жировой массы. Однако ни один из массо-ростовых индексов не отражает в полной мере количество жировой ткани; массо-ростовые индексы также не могут служить инструментом для определения относительного ожирения у недоношенных детей в первые месяцы жизни [13]. Центильные кривые на основе ИМТ также не отражают процентное содержание относительного жира в тканях и имеют низкую прогностическую ценность. Поэтому вопрос о максимально точном и удобном в использовании способе оценки показателей физического развития остается открытым.

Центильные кривые для оценки показателей физического развития недоношенных детей

Зачастую оценка физического развития глубоконедоношенных детей зависит от выбранных кривых роста. При создании всех центильных кривых для недоношенных детей авторы были вынуждены

объединять кривые внутриутробного развития плода и полученные экспериментальным путем данные о темпах развития недоношенных детей, рожденных на разных сроках беременности. Поскольку плод в период с 24-й до 40-ю неделю растет очень интенсивно и увеличивает свою массу почти в 5 раз за неполные 4 мес, а новорожденный удваивает свою массу при рождении примерно в 4–5 мес, становится очевидно, что указанные данные несоизмеримы [30, 31]. В связи с высокой заболеваемостью, присущей глубоконедоношенным детям, а также неравенством в отношении условий окружающей среды, социального статуса семьи, обращения с ребенком в семье, косвенно влияющих на физическое развитие, определение нормативов для составления центильных таблиц и кривых представляет собой сложную задачу [32].

В 2006 г. ВОЗ выпустила новые стандартизованные центильные кривые, данные для которых были получены на 8440 здоровых доношенных детях. Эти центильные кривые заменили используемые ранее кривые CDC (Center for Disease Control) и были рекомендованы к использованию у всех детей, включая недоношенных, в возрасте от 0 до 2 лет [33]. Однако проблема заключалась в том, что стандарты физического развития в центильных кривых ВОЗ рассчитывались на детей, выращенных в «идеальных условиях» — доношенных, на грудном вскармливании, выходящих в условиях, не препятствующих развитию, в связи с чем спорной оставалась возможность применения этих кривых у недоношенных детей.

Использование различных центильных кривых при оценке физического развития недоношенных детей приводит к значительной разнице в полученных результатах и, соответственно, к различной их интерпретации. Так, согласно центильным кривым ВОЗ большинство недоношенных детей имеют низкие показатели физического развития на протяжении первых 2 лет жизни, в то время как результаты оценки по кривым IHDP (Infant Health and Development Program) выглядят более оптимистично — большинство детей с низкими показателями центильных кривых ВОЗ попадают в диапазон нормальных значений. Различия между показателями двух разных центильных кривых в большей степени отмечались при возрасте гестации менее 30 нед, преимущественно у мальчиков, при этом максимальная разница определялась при оценке массы тела [34].

Недоношенные дети, родившиеся в настоящее время, получают гораздо более калорийное питание за счет использования специализированных смесей и обогаителей грудного молока; кроме того, с 1985 г. по настоящее время стандарты массы тела и роста эволюционно изменились и этот факт определил необходимость создания новых центильных кривых, учитывающих все современные изменения тактики выхаживания и вскармливания недоношенных детей.

Идеальные центильные кривые должны учитывать вид вскармливания, современные изменения в тактике выхаживания (применение сурфактанта, антенатальное использование стероидов), отталкиваясь от гестационного возраста ребенка, определенного с максимально возможной точностью.

В 2014 г. были опубликованы международные стандарты показателей физического развития INTERGROWTH-21st для новорожденных, не имеющих значительных нарушений здоровья, без признаков замедления темпов внутриутробного развития. В дальнейшем по результатам исследования Preterm Postnatal Follow-up Study были разработаны аналогичные центильные кривые для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом от 24 нед. В этом исследовании был использован описательный подход, оценивали здоровых недоношенных детей, которые получали полноценное питание, не имели негативных факторов воздействия окружающей среды и социально-экономических ограничений, влияющих на рост. Этот подход подразумевает, что стандарты роста являются обобщающими вне зависимости от этнических или географических различий в популяциях [10].

Стандарты роста INTERGROWTH-21st дают важнейшие преимущества для постнатального мониторинга показателей развития всех недоношенных детей, они комплементарны стандартам роста детей ВОЗ и обеспечивают преемственность помощи от первых дней жизни в условиях стационара до дальнейшего наблюдения в амбулаторных условиях. Для оценки антропометрических характеристик используются как центильные величины, так и z-оценка.

Заключение

Данные клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, позволяют сделать следующие выводы:

1) использование стандартных массо-ростовых индексов для оценки физического развития у недоношенных детей не позволяет оценить состав тела и не может служить основным инструментом для определения риска развития поздних метаболических осложнений;

2) длительное грудное вскармливание у недоношенных детей способствует формированию оптимального состава тела;

3) искусственное вскармливание способствует лучшему приросту массы тела (в сравнении с грудным вскармливанием) в первые месяцы жизни, однако прирост осуществляется за счет накопления жировой массы, что является фактором риска метаболических нарушений в более поздние возрастные сроки;

4) для оценки динамики физического развития детей должны быть использованы соответствующие центильные кривые, основанные на обобщающих стандартах роста вне зависимости от этнических и географических различий в популяции.

Таким образом, длительное последующее наблюдение за недоношенными и доношенными детьми и оценка динамики их физического развития позволит более точно определить нормативы основных показателей, а также будет способствовать дальнейшей оптимизации тактики выхаживания и вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2004; 2: 60–62. [Prakhin E.I., Grishinskaya V.L. The characteristic of growth development evaluation in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2004; 2: 60–62. (in Russ.)]
2. Bloom B.T., Mulligan J., Arnold C., Ellis S., Moffitt S., Rivera A. et al. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. *Pediatrics* 2003; 112: 8–14.
3. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wrangle L.A., Poole W.K. Growth in neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253–1261. DOI: 10.1542/peds.2005-1368
4. Lamb M.M., Dabelea D., Yin X. Early life predictors of higher body mass index in healthy children. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 16–22. DOI: 10.1159/000261899
5. Jabakhani S.B., Boland F., Ward M., Biesma R. Body mass index changes in early childhood. *J Pediatr* 2018; 202: 106–114. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.049
6. Демьянова Т.Г., Авдеева Т.Г., Пригожий Е.А., Григорьянц Л.Я. Состояние здоровья детей на первом году жизни, родившихся с массой тела менее 1500 граммов. Детская больница 2004; 2 (16): 9–12. [Demyanova T.G., Avdeeva T.G., Prigodgiy E.A., Grigorianz L.Ya. Health status in children with birth weight less than 1500 g at first year of life. *Detskaya bol'nitsa* 2004; 2 (16): 9–12. (in Russ.)]
7. De Cunto A., Paviotti G., Ronfani L. Can body mass index accurately predict adiposity in newborns? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: 238–239. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305386
8. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., Ismail L.C., Staines-Urrias E., Giuliani F. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr Res* 2017; 82 (2): 305–316. DOI: 10.1038/pr.2017.52
9. Perng W., Ringham B.M., Glueck D.H., Sauder K.A., Starling A.P., Belfort M.B. et al. An observational cohort study of weight- and length-derived anthropometric indicators with body composition at birth and 5 mo: the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 559–567. DOI: 10.3945/ajcn.116.149617
10. Villar J., Giuliani F., Bhutta Z.A., Bertino E., Ohuma E.O., Ismail L.C. et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health* 2015; 3 (11): e681–91. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1
11. Koletzko B., Beyer J., Brands B., Demmelmair H., Grote V., Haile G. et al.; European Childhood Obesity Trial Study Group. Early influences of nutrition on postnatal growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2013; 71: 11–27. DOI: 10.1159/000342533

12. Martin R.M., Holly J.M., Smith G.D. Could associations between breastfeeding and insulin-like growth factors underlie associations of breastfeeding with adult chronic disease? The Avon longitudinal study of parents and children. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 728–737. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02287.x
13. Ramel S.E., Zhang L., Misra S., Anderson C.G., Demerath E.W. Do anthropometric measures accurately reflect body composition in preterm infants? Pediatric Obesity 2017; 12: 72–77. DOI: 10.1111/ijpo.12181
14. Bertino E., Coscia A., Mombro M., Boni L. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F349–F356. DOI: 10.1136/adc.2005.090993
15. Clark R.H., Thomas P., Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics 2003; 111: 986–990.
16. Ehrenkranz R.A., Younes N., Lemons J.A. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999; 104: 280–289.
17. Hintz S.R., Kendrick D.E., Stoll B.J. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2005; 115: 696–703. DOI: 10.1542/peds.2004-0569
18. Sherman M. P., Shoemaker C.T. Follow-Up of NICU Patient. Pediatrics 2004; 114: 5: 1377–1397.
19. Euser A.M., de Wit C.C., Finken M.J.J. Growth of preterm born children. Hormone research 2008; 70: 319–328. DOI: 10.1159/000161862
20. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P., De Curtis M., Darmaun D., Decsi T. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. JPGN 2010; 50 (1): 85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0
21. Lucas A., Fewtrell M.S., Morley R., Singhal A., Abbott R.A., Isaacs E. et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. Pediatrics 2001; 108 (3): 703–711.
22. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I., De Curtis M., Goulet O., Hermell O. et al. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by ESPGHAN Committee on nutrition. J Pediatr 2006; 42: 596–603. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7
23. Ramel S.E., Gray H.L., Ode K.L., Younge N., Georgieff M.K., Demerath E.W. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. JPNG 2011; 53 (3): 333–338. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182243aa7
24. Johnson M.J., Wootton S.A., Leaf A.A., Jackson A.A. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012; 130: 3: 640–649. DOI: 10.1542/peds.2011-3379
25. Uthaya S., Thomas E.L., Hamilton G., Doré C.J., Bell J., Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. Pediatr Res 2005; 57 (2): 211–215. DOI: 10.1203/01.PDR.0000148284.58934.1C
26. Huke V., Rudloff S., Brugger M., Strauch K., Berthold L.D., Landmann E. Prematurity is not associated with intra-abdominal adiposity in 5- to 7-year-old children. J Pediatr 2013; 163 (5): 1301–1306. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.035
27. Hack M., Schluchter M., Cartar L., Rahman M., Cuttler L., Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. Pediatrics 2003; 112:e30–38
28. Farooqi A., Hagglof B., Sedin G., Gothefors L. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 week's gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. Pediatrics 2006; 118: e1452–1465. DOI: 10.1542/peds.2006-1069
29. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности физического развития глубоко недоношенных детей на первом году жизни. Вестник современной клинической медицины 2013; 6 (6): 6–14. [Alyamovskaya G.A., Keshishian E.S., Saharova E.S. Characteristic of growth development of very preterm infants during the first year of life. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6 (6): 6–14. (in Russ.)]
30. Fenton T.R. A new growth charts for preterm babies: Babson and Benda's charts updated with recent data and new format. BMC Pediatrics 2003; 3: 13.
31. Karlberg J. On the modeling of human growth. Stat Med 1987; 6: 185–192.
32. Sherry B., Mei Z., Grummer-Strawn L., Dietz W.H. Evaluation of Recommendations for very low birth weight (≤ 1500 grams) Infants in the United States. Pediatrics 2003; 1 (11): 750–758.
33. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards. Acta Paediatr Suppl 2006; 450: 5–101.
34. Rabner M., Meurling J., Ahlberg C., Lorch S.A. The impact of growth curve changes in assessing premature infant growth. J Perinatol 2014; 34: 49–53. DOI: 10.1038/jp.2013.114

Поступила: 21.01.20

Received on: 2020.01.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных женщин и новорожденных детей

И.Г. Попова, О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров, Г.Н. Кузьменко, Н.В. Харламова

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

The role of endothelial cell precursors in the blood of pregnant women and newborn children

I.G. Popova, O.G. Sitnikova, S.B. Nazarov, G.N. Kuzmenko, N.V. Kharlamova

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

Проведен систематический анализ источников литературы, включающих данные о содержании эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных и о значении их определения. Эндотелиальные клетки-предшественники отражают состояние эндотелия, его повреждение или регенеративные возможности и играют важную роль в регулировании васкуляризации. Определение в крови беременной и новорожденного количества эндотелиальных клеток-предшественников и молекулярных маркеров, регулирующих их функции, может иметь диагностическое значение для диагностики и прогнозирования осложнений беременности у матери и перинатальной патологии у новорожденных, что актуально для поиска методов целенаправленной коррекции этих нарушений.

Ключевые слова: новорожденные, беременные женщины, преэклампсия, эндотелиальные клетки-предшественники, пуповинная кровь.

Для цитирования: Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В. Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 22–27. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–22–27

The authors analyzed the literature data on the importance of the content and determination of the endothelial progenitor cells in the blood of pregnant women and newborns. The endothelial progenitor cells reflect the condition of the endothelium, its damage or regenerative capacity and they play an important role in the regulation of vascularization. The number of endothelial progenitor cells and molecular markers regulating their functions in the blood of a pregnant woman and a newborn may be of diagnostic importance for the prediction and diagnosis of pregnancy complications in the mother and perinatal pathology in newborns, which is relevant for the search for methods of targeted correction of these disorders.

Key words: newborns, pregnant women, preeclampsia, endothelial progenitor cells, umbilical cord blood.

For citation: Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Kharlamova N.V. The role of endothelial cell precursors in the blood of pregnant women and newborn children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 22–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–22–27

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Попова Ирина Геннадьевна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории клинической биохимии, врач клинической лабораторной диагностики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1836-3523 e-mail: i_g_popova@mail.ru

Ситникова Ольга Григорьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2604-0724

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией клинической биохимии и генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655

Кузьменко Галина Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии, зав. клинико-диагностической лабораторией Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-5772-9271

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

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Доказано, что эндотелий — важнейший орган, играющий ключевую роль в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса и его структуры. Клетки эндотелия регулируют множество функций сосудистой системы, синтезируют и секретируют огромный спектр биологически активных веществ (мощных вазоконстрикторов и вазодилататоров), участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, ангиогенеза. Сохранение структурной и функциональной целостности эндотелиального слоя имеет большое значение для поддержания сосудистого гомеостаза [1, 2].

Считают, что эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) отражают состояние эндотелия, его повреждение и регенеративные возможности [3]. ЭКП играют ключевую роль в восстановлении эндотелиального слоя и поддержании его нормальной функции. Поражение сосудистой стенки (в первую очередь эндотелия) приводит к дисфункции эндотелия. Развитие ее у будущей матери ведет к осложнениям беременности, в частности преэклампсии,

фетоплацентарной недостаточности [4]. В настоящее время широко обсуждается проблема дисфункции эндотелия сосудов в формировании патологического процесса в системе мать—плацента—плод. Эти изменения приводят к хронической внутриутробной гипоксии плода, и как следствие, внутриутробной задержке развития плода, рождению детей с перинатальными поражениями ЦНС, сердечно-сосудистыми осложнениями, нарушениями функции почек [3].

Главная функция плаценты — обмен кислородом и питательными веществами между материнским организмом и растущим плодом; основными процессами, необходимыми для обеспечения этой функции, являются ангиогенез в плаценте и становление маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. В плаценте весь период гестации с разной интенсивностью протекают васкулогенез — образование сосудов из ангиобластов и ангиогенез — пролиферация эндотелиальных клеток из существующих сосудов. Васкулогенез наблюдается исключительно во время эмбриогенеза [5]. Процесс ангиогенеза не ограничивается эмбриональным периодом и наблюдается при воспалении, иммунных реакциях, неоплазии. Каждый из этих путей формирования кровеносных сосудов занимает особое место в эмбриогенезе и течении беременности [6, 7].

Основное значение в ангиогенезе отводится функциональной активности эндотелиальных клеток, их пролиферативному и миграционному потенциалу, который зависит от влияния цитокинов и факторов роста [8]. Обнаружено, что ЭКП высвобождаются из костного мозга в кровообращение для замещения поврежденных эндотелиальных клеток и восстановления сосудистой сети поврежденных тканей [9, 10]. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим «созреванием» сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформированный сосуд переходит в стабильное состояние.

Существование циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников было обнаружено в 1997 г. Т. Asahara и соавт. [11]. ЭКП представляют собой популяцию прогениторных клеток, выделяемых из крови и костного мозга, которые экспрессируют поверхностные маркеры, специфичные как для незрелых гематопозитических клеток, так и для эндотелия, и дифференцируются в клетки эндотелиальной линии [12, 13]. Эти клетки потенциально могут восстанавливать функцию поврежденных тканей [12–15].

Для выявления ЭКП в настоящее время предложено более 20 маркеров, что затрудняет интерпретацию и сопоставление полученных результатов. Однако отмечено, что ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полно-

стью специфичной для ЭКП [16, 17]. В уже отмеченной работе Т. Asahara и соавт. (1997) отметили, что CD34-позитивные моноклеарные клетки периферической крови способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro* [11]. Считается, что все гематопозитические стволовые клетки, независимо от своего источника, служат носителями маркеров CD34+ и CD133+. На поверхности ЭКП экспрессируются эндотелиальные маркеры, такие как рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2), CD31, эндотелиальная синтаза оксида азота, сосудистый эндотелиальный кадгерин, фактор Виллебранда [6, 15, 18–20]. В настоящее время наиболее часто используемые маркеры для определения эндотелиальных клеток-предшественников — это сочетание CD34, CD133 и VEGFR2 (KDR) [21–23].

На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках [24, 25]. Среди факторов, способствующих повышению титра ЭКП в плазме крови и привлечению их в область повреждения, следует упомянуть оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности, эритропоэтин, а также группу VEGF [26, 27].

При беременности в организме женщины происходят значительные изменения состояния сосудистого русла, прежде всего в области маточно-плацентарного ложа. Во время этого процесса эндотелий спиральных артерий в матке многократно повреждается, процесс реэндотелизации помогает восстановить повреждения, ЭКП при этом играют решающую роль.

Регуляцию пролиферации клеток в процессе дифференцировки и инвазии трофобласта осуществляют интегрины, кадерины, молекулы клеточной адгезии и цитокины. Ангиогенная деятельность в плаценте человека организуется про- и антиангиогенными посредниками, такими как плацентарный фактор роста, VEGF и его растворимый рецептор sVEGFR-1 [28]. Известно, что эстрогены защищают эндотелий сосудов плаценты и пуповины во время беременности, стимулируя продукцию VEGF и мобилизуя ЭКП. В миграции ЭКП играют важную роль эстрадиол, фактор некроза опухоли альфа, IL-6, VEGF и молекула клеточной адгезии (ICAM-1) [29]. При физиологической беременности исследование в периферической крови женщин количества ЭКП показало увеличение этих клеток по мере увеличения гестационного возраста [30, 31].

Результаты исследований по определению количества ЭКП при физиологической беременности и при патологии, по данным литературы, весьма спорны и противоречивы, так как нет специфиче-

ских маркеров для определения этих клеток. M.D. Savvidou и соавт. [32], однако, отметили при физиологической беременности незначительное снижение количества ЭКП при увеличении гестационного возраста, а также увеличение этого показателя клеток в крови в случае многоплодной беременности. В своих исследованиях A. Attar и соавт. [33] наблюдали уменьшение количества ЭКП в крови в течение I и II триместров физиологической беременности, с III триместра происходило некоторое увеличение содержания этих клеток.

По мнению A.S. Laganà и соавт. [34], снижение в крови количества ЭКП с фенотипом CD34+ CD133+VEGF-R2+ у беременных в течение I триместра отмечалось лишь в случае последующего развития впоследствии преэклампсии. F.S. Wahid и соавт. выявили при преэклампсии положительную корреляцию между количеством клеток CD34+ и гестационным возрастом, объемом пуповинной крови, массой тела ребенка при рождении и массой плаценты [35]. T. Sakashita и соавт. [36] отметили более выраженное снижение количества ЭКП у беременных с преэклампсией при развитии отслойки плаценты. Предложено использовать определение количества ЭКП в сочетании с концентрацией фактора Виллебранда в плазме крови беременных в поздние сроки гестации для дифференциальной диагностики артериальной гипертензии и преэклампсии, а также прогнозирования развития в последующем отслойки плаценты у беременных с преэклампсией [37, 38].

В литературе достаточное количество исследований посвящено изучению пуповинной крови как источника гемопоэтических стволовых клеток, которые представляют большой интерес для трансплантации. Даны подробные описания технологий определения и выделения стволовых клеток, оценки их способности к пролиферации и дифференцировке и функциональных характеристик с помощью методов культивирования. Выявлены факторы, влияющие на процессы самообновления и дифференцировки стволовых клеток [39, 40].

Исследования по определению количества ЭКП в пуповинной крови, представляющего диагностическое значение при развитии перинатальной патологии, немногочисленны. Известно, что количество ЭКП в пуповинной крови зависит от особенностей течения беременности и родов, наличия острой или хронической гипоксии плода, срока гестации, пола и массы новорожденного [41]. Выявлено, что при преэклампсии отмечается снижение количества ЭКП в пуповинной крови по сравнению с таковым при физиологической беременности [42]. Отмечено также снижение уровня VEGF и увеличение sVEGFR-1 в пуповинной крови и отрицательная корреляция количества ЭКП с уровнем растворимой тирозинкиназы-1, что свидетельствует о снижении функциональной способности ЭКП [37, 38, 43].

Исследования эндотелиальных клеток в крови новорожденных проводились с целью уточнения механизмов формирования некоторых патологических состояний неонатального периода, таких как постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы [44], перинатальные поражения ЦНС [45]. Результаты этих исследований, по нашему мнению, могут оказаться полезными для выявления маркеров прогнозирования указанных состояний.

По данным литературы, преждевременные роды могут привести к рождению глубоко недоношенного незрелого ребенка с различными патологическими состояниями, характерными для детей данной категории, в том числе респираторным дистресс-синдромом, бронхолегочной дисплазией, ретинопатией и т.д. [46]. В исследованиях K. Safranow [47] показано, что у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом фототерапия усиливает высвобождение ЭКП в кровообращение с увеличением пролиферации клеток. Вызванный фототерапией выброс ЭКП ассоциировался с улучшением функции легких. Отмечено, что по сравнению с доношенными детьми в пуповинной крови у недоношенных детей были более высокие уровни ЭКП с фенотипом CD133+ CD34+ CD144+ и зрелых эндотелиоцитов с фенотипом CD133–CD34+ CD144+. У недоношенных детей при корреляционном анализе была обнаружена отрицательная связь между количеством ЭКП и оценкой по шкале Апгар и положительная — между количеством ЭКП и риском развития респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии. При исследовании количества ЭКП у новорожденных в периферической крови в динамике постнатального периода выявлено, что у доношенных детей их количество не изменялось, в то время как у недоношенных постепенно уменьшалось в течение этого периода. Кроме того, установлена положительная корреляция между количеством зрелых эндотелиоцитов и концентрацией VEGF в пуповинной крови у недоношенных детей. Согласно результатам исследования ЭКП могут способствовать активации ангиогенеза в легких, что необходимо учитывать при профилактике и лечения бронхолегочной дисплазии [47].

G. Paviotti и соавт. [48] выявлено, что у глубоко недоношенных новорожденных уровни ЭКП с фенотипом CD34+ KDR+ при рождении достоверно не различались в группах детей с развитием бронхолегочной дисплазии и без таковой. Однако авторы утверждают, что связь между сниженным количеством ЭКП у недоношенных новорожденных при рождении и развитием у них впоследствии бронхолегочной дисплазии может иметь клиническое значение и нуждается в дальнейшем изучении [48].

V. Siavashi и соавт. [49] отметили, что у недоношенных новорожденных, у которых развился сепсис, количество ЭКП и содержание VEGF, SDF-1,

ангиопоэтина-2 в крови было статистически значимо выше, чем в контрольной группе детей без сепсиса. Считается, что ЭКП способствуют ангиогенезу, так как могут мигрировать в поврежденные субэндотелиальные слои и вызывать регенерацию эндотелиального барьера, особенно в состоянии системного воспаления эндотелия [11, 49].

Таким образом, эндотелиальные клетки-предшественники отражают состояние эндотелия, его повреждения или регенеративные возможности, играют важную роль в развитии и регулировании васкуляризации. В настоящее время интерпретацию и сопоставление полученных результатов затрудняет отсут-

ствие специфических маркеров для определения ЭКП. По данным литературы, предложено более 20 маркеров для фенотипирования ЭКП, однако наиболее часто используемые комбинации — это сочетание CD34, CD133, VEGFR2 (KDR). Определение в крови беременной и у новорожденного количества ЭКП и молекулярных маркеров, регулирующих их функции, может иметь диагностическое значение для прогнозирования и диагностики осложнений беременности у матери и перинатальной патологии у новорожденных, что является актуальным для поиска методов целенаправленной коррекции этих нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бувалицев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал 2001; 3: 51–9. [Buvalitsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal 2001; 3: 51–9. (in Russ.)]
2. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ 2003; 7: 32–43. [Lupinskaia Z.A. Vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. Vestnik KRSU 2003; 7: 32–43. (in Russ.)]
3. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Cocceani F., Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. Intern Emerg Med 2013; 8 (1):41–5. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y
4. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2006; 5 (1): 75–81. [Sidorova I.S., Galinova I.L. Endothelial dysfunction in the development of gestosis. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2006; 5 (1): 75–81. (in Russ.)]
5. Pardanaud L., Yassine F., Dieterlen-Lievre F. Relationship between vasculogenesis, angiogenesis and haemopoiesis during avian ontogeny. Development 1989; 105 (3): 473–485.
6. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. Circ Res 2004; 95: 343–353. DOI: 10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
7. Smadja D.M., Cornet A., Emmerich J., Aiach M., Gaussem P. Endothelial progenitor cells: characterization, in vitro expansion, and prospects for autologous cell therapy. Cell Biol Toxicol 2007; 23 (4): 223–239. DOI: 10.1007/s10565-007-0177-6
8. Лыков А.П., Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Миллер Т.В. и др. Оценка эффекта проангиогенных факторов на пролиферативную и миграционную активность клеток эндотелиальной линии ea.hy 926. Бюллетень СО РАМН 2013; 33 (4): 23–29. [Lykov A.P., Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Bondarenko N.A., Kim I.I., Miller T.V., et al. To evaluate the effect of Pro-angiogenic factors in the proliferative and migratory activity of endothelial cells line ea.hy 926. Biulleten SO RAMN. 2013; 33(4): 23–29. (in Russ.)]
9. Murohara T., Ikeda H., Duan J., Shintani S., Sasaki K., Eguchi H. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. J Clin Invest 2000; 105: 1527–1536. DOI: 10.1172/JCI8296
10. Dragoni S., Laforenza U., Bonetti E., Lodola F., Bottino C., Guerra G. et al. Canonical transient receptor potential 3 channel triggers vascular endothelial growth factor-induced intracellular Ca^{2+} oscillations in endothelial progenitor cells isolated from umbilical cord blood. Stem Cells Dev 2013; 22 (19): 2561–2580. DOI: 10.1089/scd.2013.0032.
11. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T. et al. Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. Science 1997; 275 (5302): 964–966. DOI: 10.1126/science.275.5302.964
12. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. Circ Res 2004; 95 (4): 343–353. DOI: 10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
13. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения. Кардиология 2008; 1: 66–73. [Ruda M.M., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. Precursors of endothelial cells: role in endothelial function restoration and perspectives of therapeutic application. Kardiologiya 2008; 1: 66–73. (in Russ.)]
14. van Os R., Kamminga L.M., de Haan G. Stem cell assay: Something old, something new, something borrowed. Stem Cells 2004; 22: 1181–1190. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0095
15. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis. Circ Res 2008; 102: 1011–1024. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.171488
16. Khan S.S., Solomon M.A., Mc Coy J.P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. Cytometry Part B: Clinical Cytometry 2005; 64B (1): 1–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20040
17. Mund J.A., Estes M.L., Yoder M.C., Ingram D.A., Case J. Flow Cytometric Identification and Functional Characterization of Immature and Mature Circulating Endothelial Cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32 (4): 1045–1053. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244210
18. Yoder M.C. Defining human endothelial progenitor cells. J Thromb Haemost 2009; 7: 49–52. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03407.x
19. Gallacher L., Murdoch B., Wu D.M., Karanu F.N., Keeney M., Bhatia M. Isolation and characterization of human CD34(-) Lin(-) and CD34(+)Lin(-) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7. Blood 2000; 95: 2813–2820.
20. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Wacławski M.A., Quyyumi A.A. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003; 348: 593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287
21. Steinmetz M., Nickenig G., Werner N. Endothelial-Regenerating Cells. An Expanding Universe. Hypertension 2010; 55: 593–599. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134213
22. Boyer-Di Ponio J., E-Ayoubi F., Glacial F., Ganeshamoorthy K., Driancourt C., Godet M., et al. Instruction of circulating endothelial progenitors in vitro towards specialized

- blood-brain barrier and arterial phenotypes. *PLoS One* 2014; 9(1): e84179. DOI: 10.1371/journal.pone.0084179
23. Zhang L., Jambusaria A., Hong Z., Marsboom G., Toth P.T., Herbert B.S. et al. SOX17 Regulates Conversion of Human Fibroblasts Into Endothelial Cells and Erythroblasts by Dedifferentiation Into CD34+ Progenitor Cells. *Circulation* 2017; 135 (25): 2505–2523. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025722
 24. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Менишутина М.А., Ачкасова В.В., Дектярева О.А., Тугушева В.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11 (4): 28–46. [Panina I.Yu., Rumyantsev A.Sh., Menshutina M.A., Achkasova V.V., Dektyareva O.A., Tugusheva V.A. et al. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nefrologiya* 2007; 11 (4): 28–46. (in Russ.)]
 25. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. Омский научный вестник 2005; 13 (1): 20–22. [Petrishchev N.N. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction. *Omskiy nauchnyy vestnik* 2005; 13 (1): 20–22. (in Russ.)]
 26. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., Urbich C., Ihling C., Technau-Ihling K. et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003; 9 (11): 1370–1376 DOI: 10.1038/nm948
 27. Zhang Q., Yin H., Liu P., Zhang H., She M. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235 (9): 1082–1092. DOI: 10.1258/ebm.2010.010060
 28. Verlohren S., Stepan H., Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 2012; 122: 43–52. DOI: 10.1042/CS20110097
 29. Gussin H.A., Bischoff F.Z., Hoffman R., Elias S. Endothelial precursor cells in the peripheral blood of pregnant women. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 357–361. DOI: 10.1016/s1071-5576(02)00188-0
 30. Sugawara J., Mitsuaito M., Hoshiai T., Hayashi C., Kimura Y., Okamura K. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1845–1848. DOI: 10.1210/jc.2004-0541
 31. Matsubara K., Abe E., Matsubara Y., Kameda K., Ito M. Circulating endothelial progenitor cells during normal pregnancy and pre-eclampsia *Am J Reprod Immunol* 2006; 56: 79–85. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00387.x
 32. Savvidou M.D., Xiao Q., Kaihura C., Anderson J.M., Nicolaides K.H. Maternal circulating endothelial progenitor cells in normal singleton and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 414. e1–414.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.800
 33. Attar A., Monabati A., Parsanezhad M.E. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies *J Chin Med Assoc* 2017; 80 (10): 615–622. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.06.013
 34. Laganà A.S., Giordano D., Loddo S., Zoccali G., Vitale S.G., Santamaria A. et al. Decreased Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and increased Natural Killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia: a case-control analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (4): 867–872. DOI: 10.1007/s00404-017-4296-x
 35. Wahid F.S., Nasaruddin M.Z., Idris M.R. Tusimin M., Tumian N.R., Mahdy Z.A. Effects of preeclampsia on the yield of hematopoietic stem cells obtained from umbilical cord blood at delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (3): 490–497. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01740.x
 36. Sakashita T., Higashi Y., Soga J., Miyoshi H., Kudo Y. Circulating endothelial progenitor cells and placental abruption in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4 (3): 203–208. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.04.002
 37. Hwang H.S., Maeng Y.S., Park Y.W., Koos B.J., Kwon Y.G., Kim Y.H. Increased senescence and reduced functional ability of fetal endothelial progenitor cells in pregnancies complicated by preeclampsia without intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 259.e1–259.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.060
 38. Xia L., Zhou X.P., Zhu J.H., Xie X.D., Zhang H., Wang X.X. et al. Decrease and dysfunction of endothelial progenitor cells in umbilical cord blood with maternal pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33 (4): 465–474. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00555.x
 39. Asahara T., Kawamoto A., Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011; 29 (11): 1650–1655. DOI: 10.1002/stem.745
 40. Ingram D.A., Mead L.E., Tanaka H., Meade V., Fenoglio A., Mortell K. et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood* 2004; 104 (9): 2752–2760. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1396
 41. Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2012; 91 (3): 43–52. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A. Umbilical cord blood as a source of information about the status of the fetus. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2012; 91 (3): 43–52. (in Russ.)]
 42. Monga R., Buck S., Sharma P., Thomas R., Chouthai N.S. Effect of preeclampsia and intrauterine growth restriction on endothelial progenitor cells in human umbilical cord blood. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2385–2389. DOI: 10.3109/14767058.2012.697228
 43. Kwon J.Y., Maeng Y.S., Kwon Y.G., Kim Y.H., Kang M.H., Park Y.W. Decreased endothelial progenitor cells in umbilical cord blood in severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 103–108. DOI: 10.1159/000100081
 44. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов у новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы. *Детские болезни сердца и сосудов* 2009; 3: 64–69. [Kharlamova N.V., Chasha T.V., Kuz'menko G.N., Popova I.G. Features of the functional state of the vascular endothelium in newborns with posthypoxic disorders of the cardiovascular system. *Detskie bolezni serdca i sosudov* 2009; 3: 64–69. (in Russ.)]
 45. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 55 (4): 18–22. [Popova I.G., Chasha T.V., Kuzmenko G.N., Sitnikova O.G., Nazarov S.B. Clinical and laboratory evaluation of endothelial function in the development of perinatal CNS lesions in newborns from mothers with gestosis. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55 (4): 18–22. (in Russ.)]
 46. Зиядинов, А.А., Аникин. С.С., Рыбалка А.Н. Риски преждевременных родов. *Таврический медико-биологический вестник* 2012; 2 (15): 58–64. [Ziyadinov, A.A., Anikin. S.S., Rybalka A.N. Risks of premature birth. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2012; 2 (15): 58–64. (in Russ.)]
 47. Safranow K., Kotowski M., Lewandowska J., Machalińska A., Dziedziejko V., Czajka R. et al. Circulating endothelial progenitor cells in premature infants: is there an association with premature birth complications? *J Perinat Med* 2012; 40 (4): 455–462. DOI: 10.1515/jpm-2011-0199

48. Paviotti G., Fadini G.P., Boscaro E., Agostini C., Avogaro A., Chianchetti L. *et al.* Endothelial progenitor cells, bronchopulmonary dysplasia and other short-term outcomes of extremely preterm birth. *Stem Cells* 2011; 87 (7): 461–465. DOI: 10.1016/j.celhumdev.2011.03.011
49. Siavashi V., Asadian S., Taheri-Asl M., Keshavarz S. Zamani-Ahmadm Mahmudi M., Nassiri S.M. Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Preterm Infants With Sepsis Is Associated With Improved Survival. *J Cell Biochem* 2017; 118 (10): 3299–3307. DOI: 10.1002/jcb.25981

Поступила: 15.07.19

Received on: 2019.07.15

Источник финансирования:

*Исследование поддержано грантом
РФФИ № 18-415-370002.*

Source of financing:

*The study is supported by
RFBR grant № 18-415-370002.*

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.

Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинико-иммунологических исследований

С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин

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

Rotavirus infection and immunity: discussion issues of clinical and immunological studies

S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, A.N. Os'kin

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся механизмов иммунного ответа при ротавирусной инфекции. Отмечается ведущая роль факторов врожденного иммунитета в защите организма от ротавируса. Показано, что как клеточное, так и гуморальное звенья иммунной системы имеют большое значение в патогенезе ротавирусной инфекции. В основе защитного эффекта лежит активация системы интерферона и других цитокинов, а также TLR — врожденного иммунного рецептора для двуспиральной РНК ротавируса. Отражены также возрастные аспекты иммунного ответа, которые обуславливают более высокую восприимчивость к ротавирусу в неонатальный период и уменьшают ее с возрастом.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, иммунитет, цитокины, интерферон, TLR.

Для цитирования: Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н. Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинико-иммунологических исследований. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 28–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-28-33

The article reflects the literature data on the immune response mechanisms to rotavirus infection. The authors note that innate immunity factors play the leading role in protecting the organism from rotavirus.

They demonstrate that both cellular and humoral components of the immune system are important in the pathogenesis of rotavirus infection. The protective effect is based on the activation of interferon and other cytokines, as well as TLR — innate immune receptor for double-stranded rotavirus RNA. The authors also describe the age-related aspects of the immune response, which cause a higher susceptibility to rotavirus in the neonatal period and its reduction with age.

Key words: children, rotavirus infection, immunity, cytokines, interferon, TLR.

For citation: Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Os'kin A.N. Rotavirus infection and immunity: discussion issues of clinical and immunological studies. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(2): 28–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-28-33

Ротавирусная инфекция — широко распространенное заболевание в детском возрасте. Эксперты ВОЗ обращают внимание на то, что практически каждый ребенок раннего возраста переносит ротавирусную инфекцию, независимо от расы и социально-экономического статуса [1–3]. Актуальность проблемы определяется не только чрезвычайно широкой распространенностью ротавируса в популяции, но также довольно тяжелым течением заболевания с развитием эксикоза различной степени, нарушений ферментации углеводов, дисбиоза кишечника, высоким риском развития осложнений (гиповолемический шок, поражение ЦНС и пр.),

а также возможностью внутрибольничного инфицирования (31–87% случаев всех нозокомиальных диарей), что приводит к ухудшению состояния больного и увеличению длительности его пребывания в стационаре [4]. На долю ротавирусной инфекции приходится более 80% всех случаев острых кишечных инфекций с расшифрованной этиологией [5]. В последние годы появились факты, свидетельствующие о том, что ротавирус может вызывать патологический процесс как в желудочно-кишечном тракте, так и в других органах и системах — головном мозге, легких, почках, миокарде и др., особенно у детей первых лет жизни с дефектами иммунитета [6].

В настоящее время хорошо изучены основные патогенетические звенья осмотической диареи при ротавирусной инфекции: прямое цитопатическое действие ротавируса на энтероциты, роль энтеротоксина, вторичная дисахаридазная (преимущественно лактазная) недостаточность и нарушение функций нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, касающихся в основном синтеза короткоцепочечных полиненасыщенных летучих жирных кислот [7]. Тем не менее в недостаточной мере остается изучен аспект патогенеза, связанный с влиянием ротавируса на иммунитет восприимчивого к нему организма пациента, что может играть

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Горбунов Сергей Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,

ORCID: 0000-0001-6335-0487

e-mail: gsgsg70@mail.ru

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,

ORCID: 0000-0002-0895-6707

Оськин Александр Николаевич — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

важную роль для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, а также служить триггером возникновения аутоиммунного поражения желудочно-кишечного тракта. В последнее время активно изучается участие адаптивного иммунитета в сано-генезе при ротавирусной инфекции, однако полученные данные носят разрозненный и зачастую противоречивый характер. Несмотря на несомненные достижения в понимании патогенеза болезни, многие процессы элиминации ротавируса, обусловленные механизмами неспецифической защиты, остаются недостаточно изученными [8]. В свою очередь определение особенностей иммуногенеза ротавирусной инфекции позволит теоретически обосновать возможность назначения иммунопрепаратов для лечения детей с этим заболеванием.

Все острые кишечные инфекции как бактериальной, так и вирусной этиологии обычно протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgA_s, который связывается с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами различного происхождения и препятствует их адгезии на клетках слизистой оболочки кишечника [9]. Возрастные особенности функционирования иммунной системы у детей первых лет жизни не позволяют в должной мере защитить энтеро- и колоноциты, а также организм ребенка в целом от воздействия патогенных микроорганизмов. Доказано, что у детей раннего возраста иммунная система остается несовершенной, а именно: количество плазмочитов, синтезирующих IgA_s, приближается к аналогичному показателю у взрослых только ко 2-му году жизни, а содержание мукозального IgA — лишь к возрасту 6–8 лет.

У человека гуморальный иммунный ответ на ротавирус формируется постепенно, вследствие чего с каждым новым эпизодом инфекции снижается риск развития последующего и уменьшается тяжесть диарейного синдрома. Существует прямая корреляция между уровнем сывороточных IgG и особенно IgA к ротавирусу и риском возникновения заболевания [10]. При этом важно помнить, что иммунитет к ротавирусу не защищает от инфекции как таковой, а только лишь от развития клинически манифестного заболевания. В исследовании, проведенном в Швеции М. Hagbom (2015) [11], было показано, что у 200 новорожденных ротавирусная инфекция характеризовалась среднетяжелой или тяжелой диареей в течение первых двух эпизодов, независимо от того, протекало ли первично заболевание в манифестной или субклинической форме. Последующие случаи ротавирусной инфекции у них отличались менее тяжелым течением по сравнению с предыдущими, обусловленными чаще серотипом G. Авторами показано, что бессимптомное течение ротавирусной инфекции встречается в 3–4 раза чаще клинически манифестных форм. Вероятно, что мате-

ринские специфические антитела, которые ребенок получает через плаценту и в первые месяцы жизни с грудным молоком, оказывают протективное действие в отношении ротавируса. В связи с этим пик заболеваемости ротавирусной инфекцией приходится на возраст 7–15 мес и только 1 из 5 инфицированных заболевает в первые 2 мес жизни [11].

Приобретенный естественный иммунитет против ротавирусной инфекции был изучен у 200 мексиканских и 373 индийских детей, наблюдаемых с рождения до 2–3 лет. Риск развития первичного, повторного и последующих эпизодов ротавирусной инфекции у детей в Мехико за 1 мес жизни снижался, соответственно, на 28, 69 и 64%, тогда как в индийском Веллоре — на 10, 51 и 67%. Повышенные титры сывороточных IgA и IgG к ротавирусу обеспечивали частичную защиту от этой инфекции с возрастом [12].

В исследовании J. Pott и соавт. (2012) [13] установлено, что восприимчивость к ротавирусу у новорожденных мышей и сосунков выше, чем у взрослых особей, у которых заболевание чаще протекало бессимптомно, или наблюдалось выделение незначительного количества возбудителя. Механизмы врожденного иммунного ответа при ротавирусной инфекции в зависимости от возрастного фактора были изучены на модели этого заболевания у мышей. Экспрессия врожденного иммунного рецептора для двуспиральной РНК ротавируса — TLR-3 — оказалась низкой в эпителии полости рта мышей-сосунков, но резко увеличивалась в постнатальном периоде, обратно коррелируя с восприимчивостью к этому возбудителю, вирусовыделением и степенью гистологического повреждения. Взрослые лабораторные мыши с дефицитом TLR-3 проявляли значительно более выраженное выделение вирусных частиц и сниженную эпителиальную экспрессию провоспалительных и противовирусных генов по сравнению с животными того же возраста, обитающими в естественных условиях. В отличие от этого мыши-сосунки с дефицитом TLR-3 не проявляли нарушений стимуляции эпителиальных клеток или повышенной восприимчивости к ротавирусу. Значительное увеличение экспрессии TLR-3 с возрастом также было обнаружено в биоптатах тонкой кишки у человека. Следовательно, повышенная экспрессия TLR-3 в эпителии в раннем возрасте может способствовать более высокой восприимчивости к ротавирусной инфекции [13]. Поскольку механизмы иммунного ответа при ротавирусной инфекции не полностью изучены, для решения вопроса о роли антителообразования, местного и системного иммунитета в таких случаях могло бы быть полезно моделирование патологического процесса, вызванного ротавирусом, на животных, как это продемонстрировано в описанном выше случае.

Как известно, в клетках млекопитающих, в том числе человека, первой линией защиты от вирусных патогенов является врожденный иммунный ответ,

характеризующийся индукцией синтеза интерферонов I типа и других провоспалительных цитокинов, которые создают противовирусную среду как в инфицированных, так и в соседних неинфицированных клетках. Репликация ротавируса индуцирует синтез интерферона I типа. При этом показано, что образующиеся в результате данного процесса одноцепочечные транскрипты РНК служат мощными индукторами интерферона. Кроме того, большие РНК, выделяемые из инфицированных ротавирусом клеток через 6 ч, также активировали синтез интерферона, тогда как сопоставимая большая фракция РНК, выделенная из клеток, инфицированных только в течение 1 ч, не обладала этой стимулирующей активностью [14].

Врожденный иммунитет — ведущий фактор защиты при ротавирусной инфекции за счет воздействия на систему интерферона. Доказано, что ротавирус блокирует экспрессию генов, индуцированную интерферонами I и II типов, и предотвращает их накопление в ядре инфицированной клетки. В результате может ограничиваться противовирусное действие интерферона, вырабатываемого на ранних стадиях ротавирусной инфекции. Этот эффект был характерен для всех протестированных штаммов ротавируса группы А, включая дивергентный птичий штамм. Мутантные штаммы ротавируса могут таким действием не обладать. При этом все ротавирусы обезьян, которыми были инфицированы макаки-резусы, подобного эффекта не давали [15].

Основной и универсальный ранний врожденный ответ клетки, инфицированной вирусом — секреция цитокинов, принадлежащих к семейству интерферонов I, II и III типов [16]. Распознавание РНК-содержащих вирусов, в том числе ротавируса, происходит посредством активации TLR-3, TLR-7 и TLR-9. В эксперименте на половозрелых мышах установлено, что введение ограниченной дозы ротавируса приводило к экспрессии TLR-3 и синтезу интерферона III типа. У детей и животных ротавирус активирует также образование интерферонов I и II типов. При этом отмечается, что заражение новорожденных телят низкими дозами ротавируса вызывало у них тяжелую, но кратковременную диарею, сочетавшуюся с задержкой выработки интерферонов. В то же время животные, инфицированные высокими дозами ротавируса, рано синтезировали интерфероны, и диарея у них была нетяжелой. Эти исследования показывают, что, хотя ротавирусы восприимчивы к интерферонам, у них есть механизмы избегания или подавления эффектов интерферонов, по крайней мере, на ранних стадиях болезни [17].

С этим утверждением согласуются полученные нами ранее данные о сохранении у детей с ротавирусной инфекцией на 1–2-е сутки заболевания сывороточных интерферонов- α и - γ в пределах нормы, тогда как их индуцированная продукция оказалась

снижена. Это свидетельствовало о недостаточности противовирусного иммунитета в ответ на нагрузку антигенами ротавируса. Исследование в динамике через 5–7 дней не выявило существенных изменений содержания этих цитокинов: уровень сывороточных интерферонов- α и - γ не превышал норму, а их индуцированная продукция оставалась сниженной у 75,2 и 80,4% детей соответственно. Такое сохранение дефицита индуцированной продукции интерферонов- α и - γ в период ранней реконвалесценции свидетельствует о снижении возможностей интерферогенеза и длительности иммуносупрессии [6].

Врожденный иммунитет обеспечивает немедленный механизм подавления вирусной репликации и необходим для эффективного адаптивного иммунного ответа на ротавирус. Проведенные на мышах эксперименты показали, что ротавирус запускает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе интерферонов I типа в макрофагах костного мозга, что обеспечивает защиту от этой инфекции [18].

Необходимо отметить, что клетки CD4+ среди всех Т-хелперов являются ключевыми, так как именно они контролируют запуск и клеточно-, и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Установлено, что клетки CD4+ и антиротавирусные антитела в наибольшей степени способствуют элиминации ротавируса из макроорганизма, при этом клетки CD4+ реализуют этот эффект быстрее, что сопровождается достоверным снижением у детей с ротавирусной инфекцией как данной субпопуляции, так и Т-хелперов в целом, приводя к дисбалансу Т-хелперного ответа и, соответственно, нарушению синтеза цитокинов [19].

Клетки CD4+ важны не только при первичном инфицировании ротавирусом, но и при повторной инфекции, а также при вакцинации [20]. Показано, что у детей в отличие от взрослых при ротавирусной инфекции наблюдается крайне низкий уровень клеток CD4+, секретирующих интерферон- γ , и их функциональная активность также мала. *In vitro* установлено противоротавирусное действие интерферона- γ , его значение для внекишечного распространения и способность ингибировать репликацию возбудителя [21]. Многими авторами определен более высокий уровень интерферона- γ у детей, инфицированных ротавирусом, по сравнению с неинфицированными. Вместе с тем появились данные о способности некоторых штаммов ротавируса «ускользнуть» от воздействия на него иммунной системы, что обычно коррелирует с низким уровнем интерферона- γ [22].

Кроме того, ротавирусная инфекция может служить триггером развития сахарного диабета. На мышинной модели установлено, что под воздействием ротавируса дендритные клетки индуцируют активацию Т- и В-лимфоцитов посредством

секреции интерферона I типа. Активация этих дендритных клеток зависит от распознавания РНК ротавируса TLR-7. Такой механизм активации иммунокомпетентных клеток у инфицированных ротавирусом мышей может способствовать ускоренному развитию у них сахарного диабета [23].

Неясна роль мононуклеарных клеток периферической крови в защите организма от ротавируса. На модели ротавирусной инфекции, вызванной у новорожденных макаков-резусов, были исследованы изменения экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови. Обезьянам внутривенно вводили штамм ротавируса Monkey SA11 (G3P[2]) и дикий штамм ротавируса ZTR-68 человека (G1P[8]). Профилирование генов выявило различия в их функционировании, главным образом связанные с хемокиновыми сигнальными путями и цитокин-цитокиновыми рецепторными взаимодействиями при ротавирусной инфекции. Экспрессия трансферрина и гена *CCL23* была повышена в мононуклеарных клетках периферической крови макаков-резусов при их стимуляции штаммами ротавируса обезьян и человека. Обезьяны, инфицированные ротавирусом, имели усиленную и длительную воспалительную реакцию, связанную с активацией хемокиновых лигандов *CCL20*, *CCL23* и *CXCL-1*, в то время как ингибирование экспрессии протеина I класса главного комплекса гистосовместимости служит важным для объяснения ускользания ротавируса от реакции на него иммунной системы. Патологический процесс характеризовался соответствующими изменениями в тонкой кишке с развитием цитокиновых и хемокиновых «бурь» [24].

У детей методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции определяли в плазме и мононуклеарах периферической крови антиген и РНК ротавируса. В острый период заболевания ротавирусный антиген был обнаружен у 33,3% пациентов. В период реконвалесценции антигена не наблюдалась, а РНК ротавируса определялась у 4,2% детей, что сопоставимо с группой здоровых (7,7%). При этом отмечалось увеличение доли активированных миелоидных и плазматцитоидных дендритных клеток в острый период относительно периода реконвалесценции и относительно здоровых детей в контрольной группе. Пик активации миелоидных дендритных клеток приходился на 2–4-е сутки от начала болезни, а активация плазматцитоидных дендритных клеток коррелировала с уровнем антигенемии. Высокая распространенность протеина NSP4 в мононуклеарах периферической крови в острый период ротавирусной инфекции (70,8%) указывает на возможную репликацию возбудителя в лейкоцитах, а внекишечное распространение и активация дендритных клеток может иметь значение для эффективности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции у детей [25].

Взаимодействие между клетками слизистой оболочки кишечника и иммунокомпетентными клетками при ротавирусной инфекции изучалось в течение нескольких лет, и в настоящее время известно, что врожденные иммунные реакции, вызванные этим вирусом, могут оказывать как положительное, так и негативное воздействие на макроорганизм. Было продемонстрировано, что как естественная ротавирусная инфекция у новорожденных детей, так и заражение мышей этим возбудителем в эксперименте обуславливали активацию TLR-3 в клетках желудочно-кишечного тракта и последующую секрецию провоспалительных цитокинов, что может привести к увеличению локального повреждения тканей и иммунопатологии. Скорректировать иммунный ответ в благоприятную сторону могут пробиотики, обладающие способностью воздействия на TLR-3 и повышающие устойчивость к ротавирусной инфекции [26].

Защитная роль TLR-3 против различных вирусных инфекций, в том числе ротавирусной, доказана в исследовании, проведенном на мышах. У лабораторных животных, не имевших TLR-3, отмечались более высокий уровень вирусной нагрузки и снижение продукции интерферона I типа по сравнению с мышами, обитающими в естественных условиях [27].

Многоцентровые метагеномные исследования показали, что в здоровом кишечнике могут обитать различные резидентные вирусы, однако об их роли в поддержании гомеостаза желудочно-кишечного тракта известно очень мало. На модели колита, индуцированного декстрансульфатом натрия у мышей, установлено, что патологический процесс вызывают изменения как качественного, так и количественного состава вирусов, находящихся в их кишечнике. Симптомы колита значительно уменьшались при введении мышам агонистов TLR-3, TLR-7 или инактивированного ротавируса. Мыши с дефицитом TLR-3 и TLR-7 оказались более восприимчивы к повреждающему действию декстрансульфата натрия на колоноциты. Выделенные из пораженного кишечника мышей плазматцитоидные дендритные клетки вырабатывали β -интерферон способом, зависимым от TLR-3 и TLR-7, что защищало желудочно-кишечный тракт от повреждения и свидетельствовало о важной роли TLR-3- и TLR-7 в механизмах иммунного ответа при подобных состояниях [28].

Механизмы противовирусной защиты были изучены в Японии путем оценки вызванного ротавирусом врожденного иммунного ответа в эксперименте на линии клеток бычьего кишечного эпителия. Установлено, что эти клетки легче инфицируются ротавирусами свинных и бычьих штаммов, в то время как штаммы человека и мышинные штаммы ротавируса обладают таким свойством в меньшей степени. Показано, что в инфицированных ротавиру-

сами клетках происходила опосредованная TLR-3 иммунная реакция с индукцией β -интерферона и регуляцией синтеза провоспалительных цитокинов. Кроме того, авторы отмечают, что дополнительное введение пробиотических штаммов *Bifidobacterium infantis* MCC-12 или *Bifidobacterium breve* MCC-1274 значительно снижает количество ротавируса в инфицированных клетках и дифференцированно модулирует врожденный иммунный ответ на ротавирусную инфекцию, выраженно улучшая синтез β -интерферона [29].

В клетках эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в острый период ротавирусной инфекции резко повышается уровень экспрессии TLR-3, но не TLR-7, что носит, вероятно, протективный характер. Как показано с помощью биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, у детей старше 5 лет наблюдается достоверно более высокий уровень экспрессии TLR-3, коррелирующий с высокой устойчивостью к ротавирусу. При этом активация TLR-3 сопровождается уси-

нием продукции интерферонов и хемокинов. В то же время инфицирование клеток HT-29 ротавирусом не сопровождается повышением уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 [8].

Заключение

Подводя итог приведенным в данном обзоре литературы фактам, можно сделать вывод, что иммунный ответ при ротавирусной инфекции имеет довольно сложный и к настоящему времени не до конца изученный механизм, в котором ведущая роль все же, несомненно, принадлежит факторам врожденного иммунитета. Генетически опосредованная активация ротавирусом TLR-3 и TLR-7 передается эффекторным иммунокомпетентным клеткам, которые посредством различных цитокинов, в первую очередь интерферонов, защищают организм от повреждающего действия возбудителя и способствуют выздоровлению. Однако ряд сведений о тонких механизмах реализации этого действия имеют противоречивый характер, что требует дальнейшего изучения [30].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. WHO, 2006; 36.
2. Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(3): 267–287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276
3. Moradi-Lakeh M., Shakerian S., Yaghoubi M. Rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Iran: systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2014; 5(10): 1213–1223.
4. Anca I.A., Furtunescu F.L., Plesca D. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *Germs* 2014; 4(2): 30–40. DOI: 10.1159/germs.2014.1053
5. Takemoto M.L., Bahia L., Toscano C.M., Araujo D.V. Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2013; 31(3): 45–57. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.031
6. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Горбунов С.Г. Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии при ротавирусной инфекции у детей. *Фарматека* 2015; 4: 73–77. [Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maykova I.D., Gorbunov S.G. Cytokine status and effectiveness of cytokine therapy in rotavirus infection in children. *Farmateka* 2015; 4: 73–77. (in Russ.)]
7. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. *Фарматека* 2017; 4: 24–28. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Diagnosis and treatment of rotavirus infection in young children. *Farmateka* 2017; 4: 24–28. (in Russ.)]
8. Абатуров О.Е., Степанова Ю.Ю. Ротавирус-индуцированная активация механизмов защиты адаптивной иммунной системы организма ребенка. *Гастроэнтерология* 2015; 1(55): 56–61. [Abatur O.Ye., Stepanova Yu.Yu. Rotavirus-induced activation of defense mechanisms of the adaptive immune system of the child's body. *Gastroenterologiya* 2015; 1(55): 56–61. (in Russ.)]
9. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. *Детские инфекции* 2003; 3: 7–11. [Tikhomirova O.V., Sergeyeva N.V., Sirotkin A.K. Viral diarrhea in children: features of the clinical course and tactics of therapy. *Detskie infektsii* 2003; 3: 7–11. (in Russ.)]
10. Духовинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8. *Медицинская иммунология* 2016; 18(5): 417–424. [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbircev A.S. Study of protective activity of candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. *Meditinskaya immunologiya* 2016; 18(5): 417–424. (in Russ.)]
11. Hagbom M. Rotavirus disease mechanisms diarrhea, vomiting and inflammation – how and why? Linköping, Sweden, 2015; 56.
12. Eward J.A., Lopman B.A., Parashar U.D., Bar-Zeev N., Samuel P., Guerrero M.L. et al. Naturally acquired immunity against rotavirus infection and gastroenteritis in children paired reanalyses of birth cohort studies. *J Infect Dis* 2017; 216(3): 317–326. DOI: 10.1093/infdis/jix310
13. Pott J., Stockinger S., Torow N., Smoczek A., Lindner C., McInerney G. et al. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLOS Pathog* 2012; 8(5): e1002670. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002670
14. Uzri D., Greenberg H.B. Characterization of rotavirus RNAs that activate innate immune signaling through the RIG-I-like receptors. *PLoS One* 2013; 8(7): e69825. DOI: 10.1371/journal.pone.0069825
15. Holloway G., Dang V.T., Jans D.A., Coulson B.S. Rotavirus inhibits IFN-induced STAT nuclear translocation by a mechanism that acts after STAT binding to importin- α . *J Gen Virol* 2014; 95(Pt. 8): 1723–1733. DOI: 10.1099/vir.0.064063-0
16. Blutt S.E., Conner M.E. The gastrointestinal frontier: IgA and viruses. *Frontiers Immunol* 2013; 4: 402. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00402

17. Arnold M.M., Sen A., Greenberg H.B., Patton J.T. The battle between rotavirus and its host for control of the interferon signaling pathway. *PLOS Pathog* 2013; 9(1): e1003064. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003064
18. Di Fiore I.J.M., Holloway G., Coulson B.S. Innate immune responses to rotavirus in macrophages depend on MAVS but involve neither the NLRP3 inflammasome nor JNK and p38 signaling pathways. *Virus Res* 2015; 6: 17.
19. Dong H., Qu S., Chen X., Zhu H., Tai X., Pan J. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. *Exp Ther Med* 2015; 10(2): 679–682. DOI: 10.3892/etm.2015.2511
20. Parra M., Herrera D., Jacome M.F., Mesa M.C., Rodriguez L.S., Guzman C. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. *Virology* 2014; 468–470: 340–350. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020
21. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии* 2015; 7(4): 10–22. [Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyer M. Interferon- γ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal Infecologii* 2015; 7(4): 10–22. (in Russ.)]
22. Малышев Н.А., Сафонова О.А. Ротавирусная инфекция у детей: особенности иммунного ответа и опыт применения нового релиз-активного препарата. *Медицинский совет* 2016; 7: 70–76. [Malyshev N.A., Safonova O.A. Rotavirus infection in children: features of the immune response and experience in the use of a new release-active drug. *Meditinskiy Sovet* 2016; 7: 70–76. (in Russ.)]
23. Pane J.A., Webster N.L., Coulson B.S. Rotavirus activates lymphocytes from nonobese diabetic mice by triggering toll-like receptor 7 signaling and interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *PLOS Pathog* 2014; 10(3): e1003998. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003998
24. Zhou Y., Qiao H., Yin N., Chen L., Xie Y., Wu J. et al. Immune and cytokine/chemokine responses of PBMCs in rotavirus-infected rhesus infants and their significance in viral pathogenesis. *J Med Virol* 2019; 91(8): 1448–1469. DOI: 10.1002/jmv.25460
25. Moon S., Wang Y., Dennehy P., Simonsen K.A., Zhang J., Jiang B. Antigenemia, RNAemia and innate immunity in children with acute rotavirus diarrhea. *FEMS Immunol. Med Microbiol* 2012; 64(3): 382–391. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00923.x
26. Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 563. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00563
27. Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A. et al. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology* 2014; 9(9): 811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70
28. Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E., Cheon J.H., Lee Y.-S., Kim Y. et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7-mediated interferon- β production. *Immunity* 2016; 44: 889–900. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.009
29. Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T., Miyazaki A., Soma J., Albarracin L. et al. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Beneficial Microbes* 2017; 8(2): 309–321. DOI: 10.3920/BM2016.0155
30. Маянский Н.А., Маянский А.Н., Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинапрофилактика. *Вестник РАМН* 2015; 1: 47–55. [Mayanskiy N.A., Mayanskiy A.N., Kulichenko T.V. Rotavirus infection: epidemiology, pathology, vaccination. *Vestnik RAMN* 2015; 1: 47–55. (in Russ.)]

Поступила: 12.10.2019

Received on: 2019.10.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Возраст матери как фактор риска врожденных пороков развития

Н.С. Демикова^{1,2}, М.А. Подольная¹, А.С. Лапина¹

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

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

Mother's age as a risk factor of birth defects

N.S. Demikova^{1,2}, M.A. Podolnaya¹, A.S. Lapina¹

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

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

Цель. Анализ возрастной структуры матерей детей с врожденными пороками развития для оценки возрастных рисков врожденных аномалий хромосомной и нехромосомной природы по данным мониторинга.

Материал и методы. Проведен анализ данных 23 региональных регистров мониторинга врожденных пороков развития за период с 2011 по 2018 г. Общее число рождений составило за этот период 5 047 468. Частоты и относительные риски пороков развития хромосомной и нехромосомной природы рассчитывались в различных возрастных группах матерей: моложе 20 лет, от 20 до 34 лет, 35–39 лет, 40–44 года и старше 45 лет.

Результаты. Для хромосомных аномалий выявлено выраженное увеличение частоты хромосомных аномалий с увеличением возраста матери. Относительный риск (ОР) развития хромосомной патологии в группе 35–39 лет составил 4,67 (95% доверительный интервал – ДИ 4,44–4,92), в группе 40–44 года – 15,00 (95% ДИ 14,10–15,96), а после 45 лет – 26,49 (95% ДИ 21,89–32,07) по сравнению с основной возрастной группой 20–34 года. Зависимость от возраста матери выявлена и для врожденных пороков развития нехромосомной этиологии: у матерей моложе 20 лет ОР составил 1,15 (95% ДИ 1,08–1,23), в группе 35–39 лет 1,18 (95% ДИ 1,13–1,23), в группе 40–44 года 1,35 (95% ДИ 1,24–1,47), у матерей старше 45 лет 2,03 (95% ДИ 1,47–2,79).

Заключение. Анализ данных мониторинга выявил зависимость частоты врожденных пороков развития хромосомной и нехромосомной этиологии от возраста матери.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, хромосомные аномалии, материнский возраст, относительный риск.

Для цитирования: Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Материнский возраст как фактор риска при врожденных пороках развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 34–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-34-39

Objective. To analyze the age structure of the mothers of children with birth defects and to assess the age-related risks of chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies.

Material and methods. The authors analyzed the data from 23 regional registers of birth defects from 2011 to 2018. There were total 5 047 468 births during this period. The authors calculated the incidence and relative risks of chromosomal and non-chromosomal birth defects in different age groups of mothers: under 20, from 20 to 34, from 35 to 39, 40–44, and above 45 years old.

Results. The incidence of chromosomal abnormalities significantly increases with the mother's age. The relative risk (RR) of chromosomal abnormalities in different age groups: 4,67 (95% CI 4,44–4,92) in Group 35–39, 15,00 (95% CI 14,10–15,96) in Group 40–44, and 26,49 (95% CI 21,89–32,07) in Group ≥45 as compared with the main age group of 20–34 years old. The authors also revealed the dependence of the non-chromosomal birth defects on the age of the mother: RR 1,15 (95% CI 1,08–1,23) in Group <20 years, RR 1,18 (95% CI 1,13–1,23) in Group 35–39, RR 1,35 (95% CI 1,24–1,47) in Group 40–44, and RR 2,03 (95% CI 1,47–2,79) in Group ≥45 years old.

Conclusion. The study demonstrates the dependence of chromosomal and non-chromosomal birth defects on the mother's age.

Key words: children, congenital birth defects, chromosomal abnormalities, mother's age, relative risk.

For citation: Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Mother's age as a risk factor of birth defects. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(2): 34–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-34-39

Врожденные пороки развития — самая частая патология в структуре причин мертворождений, младенческой смертности, младенческой и детской заболеваемости. Это связано как с абсолютным, так и с относительным ростом этой группы забо-

леваний. Увеличению их числа могут способствовать происходящие в настоящее время изменения демографических характеристик населения. Так, за последние два десятилетия заметно изменился профиль материнского возраста в Европе, причем

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0623-0301

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

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0287-5161
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

с каждым годом средний возраст материнства увеличивается. Хорошо известно, что возраст женщины сопряжен с риском развития определенных заболеваний у их детей. Женщины старшего возраста имеют более высокий риск рождения детей с хромосомными аномалиями, такими как синдром Дауна. Менее ясно, повышен ли у таких женщин риск появления нехромосомных врожденных аномалий у детей. На другом конце спектра материнского возраста находятся матери-подростки, которые имеют низкий риск рождения детей с хромосомными нарушениями, но более высокий риск возникновения некоторых аномалий нехромосомной этиологии, в частности дефектов брюшной стенки, врожденных пороков сердца у детей [1–3].

В связи с этим важно иметь точную информацию о специфических для матерей возрастных рисках рождения детей с врожденными пороками, чтобы оценить последствия наблюдающегося увеличения материнского возраста для общественного здравоохранения, в частности увеличения потребности в медико-генетическом консультировании, пренатальном скрининге и пренатальной диагностике. Однако большинство данных было получено из исследований, выполненных в странах Европы, входящих в систему EUROCAT (Европейская сеть популяционных стандартизованных регистров эпидемиологического надзора за врожденными аномалиями), охватывающей почти треть рождений в Европе или в Америке. Подобное исследование по Российской Федерации стало возможным благодаря длительному мониторингу врожденных пороков развития, что позволяет проводить статистический анализ полученных данных.

Таким образом, целью настоящего исследования был анализ возрастной структуры матерей, родивших детей с врожденными пороками развития, для оценки возрастных рисков врожденных аномалий хромосомной и нехромосомной природы по данным мониторинга.

Материал и методы исследования

Источником данных для изучения ассоциации между возрастом матери и частотой врожденных пороков развития является объединенная база данных мониторинга врожденных пороков регионов Российской Федерации. В основе мониторингового регистра лежит популяционный подход, при котором предусматривается максимально полный сбор данных о новых случаях пороков развития в контролируемом регионе, что достигается использованием множественных источников регистрации. Сведения в региональные регистры поступают из роддомов, детских стационаров, поликлиник и патологоанатомических отделений. Напомним, что объединенная база включает данные о случаях врожденных пороков развития, зарегистрированных в региональных

регистрах Российской Федерации. В мониторинговый регистр включаются случаи пороков среди живорожденных, мертворожденных детей и плодов. Материалом для исследования послужили данные из 23 регионов Российской Федерации: Брянская область, Кабардино-Балкарская республика, Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Омская, Оренбургская области, Республика Калмыкия, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия–Алания, Рязанская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Смоленская, Тамбовская, Тульская области, Удмуртская республика, Ханты-Мансийский автономный округ, Чувашская республика. Период исследования включал с 2011 по 2018 г.

Для анализа были отобраны случаи хромосомной патологии, регистрируемой в системе мониторинга врожденных пороков развития: синдромы Дауна (Q90), Эдвардса и Патау (Q91). В группу пороков нехромосомной этиологии были отобраны следующие врожденные аномалии: анэнцефалия (Q00), энцефалоцеле (Q01), врожденная гидроцефалия (Q03), spina bifida (Q05), расщелина неба (Q35.0–Q35.6, Q35.9), расщелина губы (Q36), расщелина неба и губы (Q37), атрезия пищевода без свища (Q39.0) и с трахеопищеводным свищем (Q39.1), врожденные атрезии и стенозы аноректального отдела (Q42.0–Q42.3), гипоспадия (Q54), агенезия почки двусторонняя (Q60.1), синдром Поттер (Q60.6), эписпадия (Q64.0), экстрофия мочевого пузыря (Q64.1), врожденная диафрагмальная грыжа (Q79.0), экзомфалоз (Q79.2) и гастрошиз (Q79.3).

Оценка частоты заболеваний проводилась в зависимости от возраста матери на момент рождения ребенка. Нами были выделены следующие возрастные группы матерей: моложе 20 лет, 20–34 года, 35–39 лет, 40–44 года и 45 лет и старше. Частота хромосомных и нехромосомных заболеваний рассчитывалась для каждой возрастной группы на 1000 рождений. Число случаев врожденных пороков развития (числитель) включало случаи анализируемых заболеваний, зарегистрированных среди живорожденных, мертворожденных и у плодов, выявленных пренатально с последующим прерыванием беременности. Для оценки частот использовались сведения обо всех рождениях с распределением по возрастам матерей. Общее число рождений составило за анализируемый период 5 047 468.

Статистические выводы основывались на пуассоновском распределении числа случаев врожденных пороков развития. Интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится значение параметра распределения Пуассона, обозначает 95% доверительный интервал (ДИ). Частота врожденных пороков рассчитывалась на 1000 рождений. Расчеты проводились с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

Суммарное распределение числа рождений по возрасту матерей за период с 2011 по 2018 г. представлено в табл. 1. Для сравнения приведены данные EUROSTAT за 2000–2004 гг. [3]. Видно, что структура материнского возраста в настоящем исследовании и по данным EUROSTAT достаточно сопоставима. Абсолютное большинство рождений приходится на возрастной период с 20 до 34 лет (82,1 и 76% соответственно). Эту возрастную группу мы использовали в качестве основной группы сравнения. Практически нет различий и в доле рождений женщинами молодого (моложе 20 лет) и старшего возраста (старше 40 лет).

С целью анализа изменения возрастного профиля матерей в динамике мы провели сравнение возрастной структуры женщин в 2011 и 2018 г. (табл. 2). Как видно, за 8-летний период увеличилась доля матерей старше 35 лет: в 2011 г. суммарно они составляли 10,03%, а в 2018 г. — 17,79%. Аналогичные тен-

денции прослеживаются в странах как Европы, так и Азии. Так, согласно данным международного центра по изучению врожденных пороков развития (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research — ICBDSR) в странах Европы доля матерей старше 35 лет увеличилась с 10,9% в 1993 г. до 18,8% в 2004 г. [4]. В Южной Корее процент беременных женщин пожилого возраста увеличился более чем в 2 раза за 10-летний период: с 6,2% в 1999 г. до 15,4% в 2009 г. [5]. В то же время хорошо известно, что старший возраст матерей связан с повышенным риском возникновения хромосомных аномалий; это касается в первую очередь таких хромосомных нарушений, как трисомии хромосом 13, 18 и 21.

На материале объединенной базы данных мониторинга врожденных пороков развития мы оценили частоту хромосомных болезней по группе трисомий 13, 18, 21 в зависимости от возраста матери (табл. 3). Всего за период с 2011 по 2018 г. было зарегистрировано 7675 случаев трисомий хромосом 13, 18 и 21

Таблица 1. Число рождений и распределение рождений в зависимости от возраста матери

Table 1. The number and distribution of births according to mother's age

Возраст матерей, годы	Число рождений	Распределение по возрасту матерей, %	
		данное исследование	EUROSTAT [3]
Моложе 20	242 524	4,8	3,9
20–34	4 145 117	82,1	76,0
35–39	550 216	10,9	17,0
40–44	104 852	2,1	3,0
45 и старше	4759	0,1	0,1
Всего	5 047 468	100	100

Таблица 2. Распределение матерей по возрастным группам (в %) в 2011 и 2018 гг.

Table 2. The distribution of mothers by age groups (%) in 2011 and 2018

Год	Возраст женщин, годы					Суммарно >35
	Моложе 20	20–34	35–39	40–44	45 и старше	
2011	6,42	83,55	8,45	1,50	0,08	10,03
2018	3,38	78,83	14,42	3,22	0,15	17,79

Таблица 3. Число и частота хромосомных болезней в зависимости от возраста матери (на 1000 рождений)

Table 3. The number and incidence of chromosomal diseases depending on the mother's age (per 1000 births)

Возраст матери, годы	Трисомии хромосом 13, 18 и 21		
	число случаев	общее число рождений	Частота, ‰
Моложе 20	125	242 524	0,52
20–34	3733	4 145 117	0,90
35–39	2307	550 216	4,19
40–44	1399	104 852	13,34
45 и старше	111	4759	23,32
Всего	7675	5 047 468	1,52

у новорожденных и плодов на 5 047 468 рождений. Суммарная частота составила 1,52 на 1000 рождений. В то же время в разных возрастных группах матерей частоты указанных трисомий значительно различались. Если в возрастном интервале от 20 до 34 лет их частота составила 0,9 на 1000 рождений, то после 40 лет этот показатель увеличился до 13,34 на 1000 рождений, а после 45 лет — до 23,32 на 1000 рождений.

В целом выраженный тренд увеличения частоты хромосомных аномалий наблюдается после 35 лет, что подтверждает известную закономерность. Таким образом, возраст женщины старше 35 лет рассматривается как безусловный фактор риска развития анеуплоидий, что объясняется прямой ассоциацией материнского возраста с частотой мейотического нерасхождения хромосом в период оогенеза.

В то же время для самой большой группы врожденных аномалий, а именно врожденных пороков развития нехромосомной природы зависимость от возраста матери неясна. Для некоторых видов пороков в ряде исследований была показана ассоциация с материнским возрастом. Например, матери моложе 19 лет имеют низкий риск хромосомной трисомии у плода, но более высокий риск некоторых врожденных пороков развития, в частности анэнцефалии, гастрошизиса [3, 6, 7]. Для женщин старше 35 лет в ряде работ показано увеличение риска рождения детей с дефектами нервной трубки, лицевыми расщелинами [8].

В проведенном исследовании мы определили возрастной профиль женщин в группе врожденных пороков развития нехромосомной этиологии, включавшей грубые пороки развития ЦНС, пищеварительного тракта, мочеполовой системы и брюшной

стенки. Всего за анализируемый период в базе данных мониторинга было зарегистрировано 20 654 таких случаев, что составило 4,09‰ для выбранной группы пороков развития. Анализ распределения частот врожденных пороков нехромосомной этиологии в разных возрастных группах матерей показал, что в группе матерей моложе 20 лет частота таких пороков развития составила 4,56‰, в группе матерей 35–39 лет — 4,64‰, максимальная частота наблюдалась в группе женщин старше 45 лет (7,98‰). Таким образом, начиная с возраста 35 лет наблюдается значительный рост частоты врожденных пороков развития (табл. 4).

На рисунке приведен график распределения частот хромосомных заболеваний и нехромосомных врожденных пороков в зависимости от возраста матерей. В отличие от хромосомных аномалий, при которых минимальная частота наблюдается у молодых матерей, частота пороков нехромосомной этиологии у детей матерей юного возраста выше, чем у женщин в возрасте 20–24 лет. У женщин старше 35 лет отмечается подъем частоты пороков развития как хромосомной, так и нехромосомной этиологии.

Аналогичное исследование ранее было проведено M. Loane и соавт. (2009) [3] по данным 23 регистров EUROCAT из 15 стран за период с 2000 по 2004 г. Однако в этом исследовании в отличие от настоящей работы в анализ включались все хромосомные аномалии Q90.0–Q99.9, а в группу пороков развития нехромосомной природы включались все зарегистрированные пороки, входящие в класс XVII МКБ-10 «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)». Тем не менее, несмотря на различный состав групп, характер распределения частот в зави-

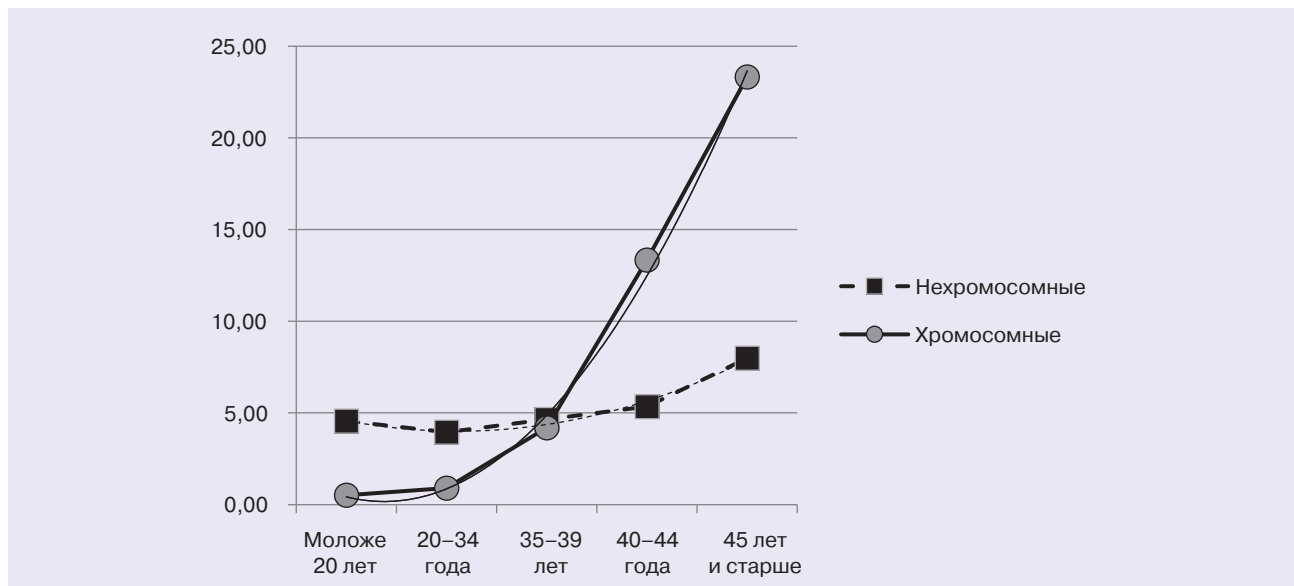


Рисунок. Распределение частот хромосомных аномалий и нехромосомных врожденных пороков развития (на 1000 рождений) в зависимости от материнского возраста.

Figure. The chromosomal and non-chromosomal anomalies incidence (per 1000 births) depending on maternal age.

симости от возраста матерей для хромосомных аномалий в нашем исследовании полностью соответствовал распределению, полученному в работе М. Loane и соавт. (2009) [3]. В то же время для группы пороков нехромосомной природы их максимальная частота, в отличие от наших результатов, наблюдалась у детей в группе матерей молодого возраста, затем снижалась в возрастном интервале 24–34 года. После 35 лет вновь наблюдалось повышение частоты врожденных пороков, но она была ниже, чем у детей в группе молодых матерей [3].

В табл. 5 приведены значения относительного риска (ОР) для хромосомных и нехромосомных заболеваний по возрастам матери относительно основной возрастной группы 20–34 года. Для хромосомных нарушений очевидно значительное увеличение относительного риска с возрастом матери. Если в группе 35–39 лет относительный риск составляет 4,67, то в группе 40–44 года повышается до 15,00, а после 45 лет составляет 26,49 по сравнению с основной возрастной группой. Для пороков развития нехромосомной природы, по нашим данным, отмечается небольшое увеличение относительного риска в группе матерей младше 20 лет, а также постепенное увеличение относительных рисков после 35 лет. Аналогичное распределение относительного риска развития пороков нехромосомной этиологии наблюдается в Австрии, Германии и Польше, в то же время во Франции, Ирландии, Португалии повышенные оценки риска по врожденным порокам нехромосомной этиологии наблюдаются только у молодых матерей [3]. В целом же по странам Европы отме-

чается увеличение риска у женщин моложе 20 лет и старше 45 лет или так называемое U-образное распределение рисков для пороков развития нехромосомной этиологии. В исследовании американских ученых также получены различные данные о зависимости пороков «неясной этиологии» от возраста матери [9].

Таким образом, в отличие от хромосомной патологии, при которой возраст матери старше 35 лет, является доказанным фактором риска и имеет биологическое объяснение, распределения рисков в зависимости от возраста матери для пороков нехромосомной этиологии различается в разных исследованиях. С учетом сложной этиологической структуры несиндромальных форм пороков развития вполне возможно, что различия в получаемых результатах обусловлены влиянием внешних факторов, имеющих разное распространение для разных возрастных периодов (применение вспомогательных репродуктивных технологий, социальные факторы, образ жизни, инфекционные заболевания и др.), т.е. возраст матери является не прямым, а опосредованным фактором риска [3]. Таким образом, материнский возраст может быть показателем как внутренних, так и внешних биологических факторов. Возможно, что ответ на вопрос о причинах зависимости врожденных пороков развития от возраста матери будет решен при изучении факторов риска развития конкретных форм пороков. Тем не менее полученные данные указывают на определенное влияние возраста матери на риск рождения детей с врожденными пороками.

Таблица 4. Число и частота пороков развития нехромосомной природы в зависимости от возраста матери (на 1000 рождений)
Table 4. The number and incidence of a non-chromosomal malformations depending on the mother's age (per 1000 births)

Возраст матери, годы	Врожденные пороки развития нехромосомной природы		
	число случаев	общее число рождений	Частота, ‰
Моложе 20	1105	242 524	4,56
20–34	16 396	4 145 117	3,96
35–39	2555	550 216	4,64
40–44	560	104 852	5,34
45 и старше	38	4759	7,98
Всего	20 654	5 047 468	4,09

Таблица 5. Относительный риск развития врожденных аномалий хромосомной и нехромосомной природы
Table 5. Relative risk for chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies

Возрастные группы	Хромосомные аномалии ОР (95% ДИ)	Врожденные пороки развития нехромосомной природы
Моложе 20 лет	0,57 (0,48–0,68)	1,15 (1,08–1,23)
35–39 лет	4,67 (4,44–4,92)	1,18 (1,13–1,23)
40–44 года	15,00 (14,10–15,96)	1,35 (1,24–1,47)
45 лет и старше	26,49 (21,89–32,07)	2,03 (1,47–2,79)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Заключение

Анализ данных мониторинга врожденных пороков развития позволил выявить прямую зависимость частоты хромосомных заболеваний от возраста матери. Для врожденных пороков нехромосомной природы отмечается увеличение риска у матерей младшей и старшей возрастных групп. Таким образом, сдвиг в структуре материнского возраста в сторону увеличения доли женщин старшего возраста может рассматриваться как фактор риска

повышения частоты врожденных пороков развития в целом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение роли возраста женщины для конкретных форм пороков развития, что будет иметь значение для повышения эффективности их профилактики.

Авторы выражают благодарность всем врачам-генетикам региональных медико-генетических консультаций, проводящих мониторинг врожденных пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Reefhuis R., Honein M.A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta — 1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? Birth Defects Res (Part A) 2004; 70: 572–579.
2. Chabra S., Gleason C.A., Seidel K., Williams M.A. Rising prevalence of gastroschisis in Washington State. J Toxicol Environ Health A 2011; 74: 336–345.
3. Loane M., Dolk H., Morris J., a EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. BJOG 2009; 116: 1111–1119. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02227.x
4. Cocchi G., Gualdi S., Bower C., Halliday J., Jonsson B., Myrelid A. et al. International trends of Down syndrome 1993–2004: births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 2010; 88: 474–479. Doi: 10.1002/bdra.20666
5. Kim Y.J., Lee J.E., Kim S.H., Shim S.S., Cha D.H. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. Obstet Gynecol Sci 2013; 56 (3): 160–166. Doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.160
6. Демикова Н.С., Лапина А.С. Описательная эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 54 (2): 66–71. [Demikova N.S., Lapina A.S. Descriptive epidemiology of congenital malformations of the central nervous system. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2009; 54 (2): 66–71. (in Russ.)]
7. Loane M., Dolk H., Bradbury I., a EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980–2002: a phenomenon restricted to younger mothers? Paediatr Perinat Epidemiol 2007; 21: 363–369. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00820.x
8. Khoshnood B., Bouvier-Colle M.H., Leridon H., Blondel B. Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37: 733–747. DOI: 10.1016/j.jgyn.2008.08.007
9. Gill S.K., Broussard C., Devine O., Green R.F., Rasmussen S.A., Reefhuis J. Association between Maternal Age and Birth Defects of Unknown Etiology — United States, 1997–2007. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94 (12): 1010–1018. DOI: 10.1002/bdra.23049

Поступила: 27.01.20

Received on: 2020.01.27

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

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «The importance of the prevention of congenital malformations based on the assessment of epidemiological data (according to monitoring of congenital malformations in the Russian Federation)».

Conflict of interest:

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

Синдром дисомии хромосомы Y (47, XYY) у детей с умственной отсталостью, нарушениями полового развития и различными аномалиями генома: молекулярно-цитогенетические исследования

С.Г. Ворсанова^{1,2}, И.В. Соловьев², О.С. Куринная^{1,2}, В.С. Кравец^{1,2}, А.Д. Колотий^{1,2},
И.А. Демидова^{1,2}, В.О. Шаронин², Ю.Б. Юров^{1,2}, И.Ю. Юров¹⁻³

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

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

The Y chromosome disomy syndrome (47, XYY) in children with mental retardation, deviations of sex development and different genome anomalies: molecular cytogenetic studies

S.G. Vorsanova^{1,2}, I.V. Solovyev², O.S. Kurinnaya^{1,2}, V.S. Kravets^{1,2}, A.D. Kolotii^{1,2}, I.A. Demidova^{1,2},
V.O. Sharonin², Yu.B. Yurov^{1,2}, I.Yu. Yurov¹⁻³

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

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Представлены результаты ретроспективного анализа большой когорты исследуемых детей (4424 мальчика) с умственной отсталостью или задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития. У 23 из них выявлены различные формы синдрома дисомии хромосомы Y. Определена высокая частота синдрома в исследуемой когорте – 0,52%; в этой связи обсуждается роль хромосомы Y в проявлении умственной отсталости. Кроме того, предполагается, что нестабильность хромосом в половых и соматических клетках является общим механизмом для возникновения различных хромосомных аномалий. Обсуждается возможность цитогенетической и молекулярно-цитогенетической диагностики, а также клинический полиморфизм синдрома. Определена необходимость применения молекулярно-цитогенетических технологий в диагностике различных форм синдрома, включая мозаичные случаи и формы, связанные с изодисцентрическими хромосомами. Показано, что тяжесть клинической картины синдрома не зависит от наличия регулярных или мозаичных форм. Высказывается предположение о возможной связи клинического полиморфизма с мозаицизмом, ассоциированным с наличием аномальных клеток (клеточных линий) в различных тканях, а также о роли хромосомы Y в возникновении умственной отсталости у детей при синдроме дисомии хромосомы Y и других хромосомных аномалиях. Подчеркивается необходимость молекулярно-цитогенетической диагностики различных форм синдрома для корректного медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: дети, синдром дисомии хромосомы Y, регулярная форма, мозаичная форма, хромосомные аномалии, умственная отсталость, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования.

Для цитирования: Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Куринная О.С., Кравец В.С., Колотий А.Д., Демидова И.А., Шаронин В.О., Юров Ю.Б., Юров И.Ю. Синдром дисомии хромосомы Y (47, XYY) у детей с умственной отсталостью, нарушениями полового развития и различными аномалиями генома: молекулярно-цитогенетические исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 40–48. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–40–48

The article presents the results of retrospectively analyzed children (4424 boys) with mental and psychomotor retardation, congenital malformations and/or developmental micro anomalies. 23 children had various forms of Y chromosome dysomy syndrome. The frequency of this syndrome in the studied cohort was 0.52%; and in this connection the authors discussed the role of Y-chromosome in the origin of mental retardation. Besides, the chromosome instability in sex and somatic cells is supposed to be a common mechanism of different chromosomal anomalies. The authors discussed the possibility of cytogenetic and molecular cytogenetic diagnosis, and also clinical polymorphism of the syndrome. The authors established the necessity of molecular cytogenetic technologies in the diagnosis of different forms of the syndrome, including mosaic forms and isodicentric chromosomes-connected forms. The severity of clinical symptoms doesn't depend on presence of regular or mosaic forms of the syndrome. The study assumes a possible connection of clinical polymorphism with mosaicism, associated with the presence of abnormal cells (cell lines) in different tissues, together with the role of Y chromosome in the origin of mental retardation in children with Y-chromosome disomy syndrome and other chromosomal anomalies. The authors underline the necessity of molecular cytogenetic diagnosis of different forms of the syndrome for correct medical and genetic consultation.

Key words: children, Y chromosome dysomy syndrome, regular form, mosaic form, chromosomal anomalies, mental retardation, cytogenetic and molecular cytogenetic studies

For citation: Vorsanova S.G., Solovyev I.V., Kurinnaya O.S., Kravets V.S., Kolotii A.D., Demidova I.A., Sharonin V.O., Yurov Yu.B., Yurov I.Yu. The Y chromosome disomy syndrome (47, XYY) in children with mental retardation, deviations of sex development and different genome anomalies: molecular cytogenetic studies. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(2): 40–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–40–48

Синдром дисомии хромосомы Y или синдром 47,XYY встречается с частотой 1–1,5 на 1000 новорожденных. Клиническая картина синдрома довольно скудная. При рождении специфические признаки практически отсутствуют, а среди необязательных проявлений отмечают некоторые микроаномалии развития и нарушение половой дифференцировки (крипторхизм, гипогонадизм, дисплазия гениталий) [1]. Часто этим детям не проводят цитогенетическую диагностику. С возрастом отмечают высокий рост (или увеличение длины конечностей),

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ворсанова Светлана Григорьевна — д.б.н., проф., засл. деятель науки РФ, акад. РАЕ, зав. лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-4869-536
e-mail: svorsanova@mail.ru

Куриная Оксана Сергеевна — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-7087-3929

Кравец Виктор Сергеевич — к.б.н., науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-6345-3993

Колотий Алексей Дмитриевич — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-7672-588X

Демидова Ирина Александровна, к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-8143-7604.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Соловьев Илья Владимирович — науч. сотр. лаборатории цитогенетики Научного центра психического здоровья

Шаронин Василий Олегович — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья

Юров Юрий Борисович — д.б.н., проф., засл. деятель науки РФ, академик РАЕ, зав. лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний (до декабря 2017 г.) Научного центра психического здоровья, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний (до декабря 2017 г.) Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-9251-2286

Юров Иван Юрьевич — д.б.н., проф. РАН, зав. лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4134-8367

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34

нарушение поведения (в основном агрессивность), умственную отсталость, как правило, в легкой степени и такие аномалии, как макроцефалия, грубые черты лица с выступающими надбровными дугами, высокое небо, гипертрофия языка, прогнатия [2, 3]. Фенотипические признаки создают впечатление о больных, страдающих акромегалией. Этим пациентов описывают как неуклюжих, с моторной неловкостью.

Нарушения поведения у многих больных проявляются в виде психопатических черт характера, импульсивности, отсутствия сильных привязанностей, не способности контролировать примитивные эмоции. С возрастом у больных могут наблюдаться эпилепсия, агрессивность, склонность к антиобщественным/антисоциальным поступкам, шизофрения, депрессивные психозы, тяжелые формы психопатий, а также расстройства репродуктивной функции. Однако у большинства пациентов в дальнейшем отмечается нормальная фертильность и они способны зачать детей. Установлено, что только 12% мужчин с дисомией хромосомы Y имеют кариотип 47,XYY [4].

Диагноз синдрома дисомии хромосомы Y устанавливается путем кариотипирования пациентов с задержкой психоречевого/психомоторного развития или умственной отсталостью, половыми аномалиями и/или нарушением поведения; частота синдрома 47,XYY у лиц с сочетанием данных признаков неизвестна [2, 5–8].

Многих больных с этим синдромом при обследовании выявляют в психиатрических клиниках или лечебно-профилактических учреждениях как детского, так и взрослого профиля. При обследовании семейных случаев отмечают, что у потомства лиц с синдромом дисомии хромосомы Y встречаются другие различные хромосомные аномалии [8–12]. Все это необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании. В ранних исследованиях указывалось на вероятность более частого криминального поведения у мальчиков с XYY по сравнению с общей популяцией, отмечалась их склонность к агрессии, но не к насилию. Из литературы известно, что у детей с синдромом дисомии Y встречаются и другие хромосомные аномалии [10, 13, 14], синдром дисомии Y может сочетаться с синдромами Дауна [15, 16], Прадера–Вилли [17], Вильямса–Берейна [18], умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X [19].

Очевидно, что синдром дисомии хромосомы Y клинически вариателен и его проявления могут быть малозаметными в детском возрасте, поэтому многие пациенты сначала рассматриваются как нормальные индивидуумы, особенно если речь идет о поддерживающем психологическом окружении с раннего детства. Это затрудняет диагностику. В то же время по клиническим признакам заболевание может быть предположено, но обязательным критерием подтверждения диагноза служит кариотип 47,XYY [3, 19]. При мозаичных формах часто встречается изодицентрическая хромосома Y [14]. С выявлением

и описанием мозаичных форм синдрома появилась необходимость применения методов молекулярно-цитогенетической диагностики для подтверждения диагноза [14, 18, 20]. Таким образом, цель настоящего исследования: установить частоту синдрома 47,XYУ в группе детей с умственной отсталостью, задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития; диагностировать мозаичные формы синдрома и показать необходимость молекулярно-цитогенетических исследований при этих формах.

Характеристика детей и методы исследования

В лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева проведены молекулярно-цитогенетические и цитогенетические исследования 8270 детям (возраст от 9 мес до 16 лет) с умственной отсталостью, задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития [1, 21–23], из них 4424 пациента были мужского пола. Цитогенетический анализ выполняли на препаратах метафазных хромосом при использовании дифференциального окрашивания их по длине (GTG- и CBG-окрашивание); препараты получены путем культивирования *in vitro* лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной методикой [1]. Клетки культивировали на питательных средах PB-MAX или RPMI-1640(T), что позволяет получать хромосомные препараты высокого качества и разрешения. Колхицин вводили в культуру клеток за 15–20 мин до начала фиксации в конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Анализ осуществляли под световым микроскопом при увеличении 1150 с использованием компьютерной программы анализа изобра-

жения. FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) исследования выполняли по ранее описанному методу [21] детям с мозаичной формой синдрома дисомии Y при использовании специфических ДНК-проб из коллекции лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья по ранее описанным протоколам [24, 25]. Результаты кариотипа и молекулярно-цитогенетических исследований представлены согласно международной цитогенетической классификации и номенклатуры [26].

Результаты и обсуждение

При обследовании 4424 детей мужского пола у 23 пациентов обнаружены регулярные и мозаичные формы синдрома дисомии хромосомы Y (частота 0,52%). Средний возраст детей из когорты с синдромом 46,XYУ составил 6 лет 6 месяцев (от 9 мес до 14 лет). Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинические данные 23 детей представлены в таблице.

Из таблицы видно, что 10 из 23 детей имели мозаичную форму синдрома, 13 детей – регулярную форму. В регулярной форме выявлен кариотип 47,XYУ (рис. 1). Причем в одном случае обнаружена регулярная форма сочетанных синдромов Дауна и дисомии хромосомы Y (№6), а также у одного ребенка определена хромосомная нестабильность при регулярной форме дисомии хромосомы Y с кариотипом 47,XYУ (№2).

В мозаичных случаях выявлены клеточные линии синдрома 47,XYУ, а также связанные с другими численными аномалиями половых хромосом – 48,XXYY (№1, 13, 15), 48,XYYY (№11, 13), 47,XXY (№13). При мозаичных формах в небольшом количестве встречались аномальные клетки с кариотипом 45,X (№8, 11, 12). Следует отметить, что более двух клеточных линий

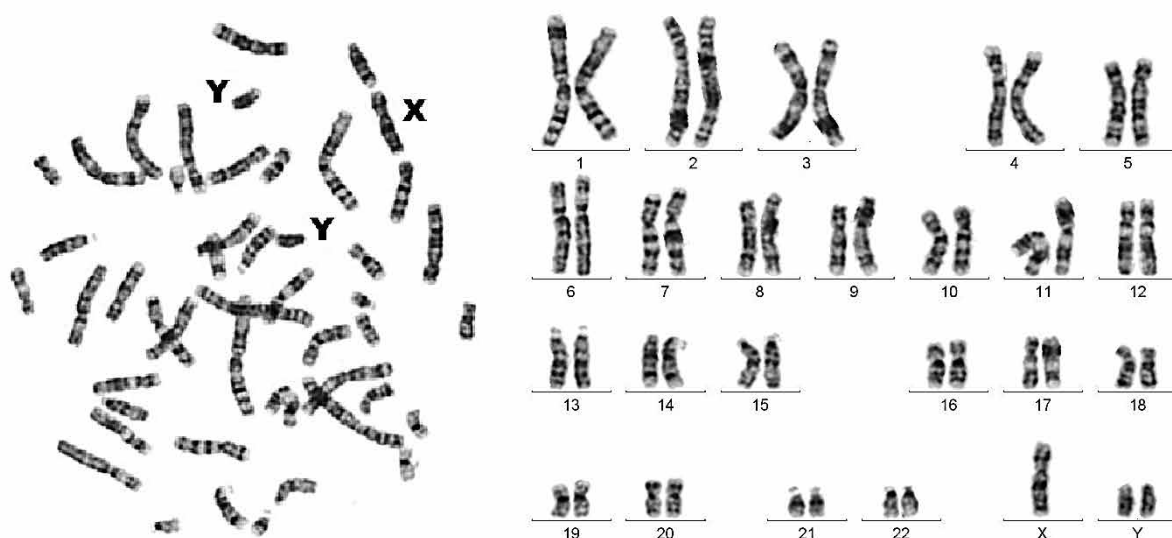


Рис. 1. Кариотип ребенка с дисомией хромосомы Y (47,XYУ) (собственные данные).

Fig. 1. Syndrome of disomy chromosome Y (47,XYU) (own data).

Таблица. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования детей с синдромом дисомии хромосомы Y (47,XXY)
 Table. Cytogenetic and molecular-cytogenetic researches in children with chromosome Y disomy syndrome (47,XXY)

№	Возраст	Симптомы	Результаты исследования	
			цитогенетического (кариотип)	молекулярно-цитогенетического (FISH)
1	10 мес	ЗПМР, микроцефалия, оволо- сение по женскому типу, гипер- телоризм сосков, крипторхизм, гипогонадизм	47,XXY[12]/48,XXYY[8]	47,XXY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [16]/48,XXYY.ish (DXZ1x2,DYZ3x2)[4] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [379]/ (DXZ1x2, DYZ3x2)[121]
2	9 мес	ЗПМР, ВПС, МАР: макроце- фалия, гипертрофия языка, высокое небо, низко распо- ложенные ушные раковины, прогнатизм; гипогонадизм, крипторхизм	47,XXY, хромосомная нестабильность	—
3	1 год 8 мес	ЗПМР, ЗПРР, тугоухость; МАР: выступающие надбровные дуги, высокое небо, крупные ушные раковины; увеличенные конеч- ности; крипторхизм, судоро- жный синдром	47,XXY,1phqh, 9qh+[11]/46,XY,1ph- qh,9qh+[9]	47,XXY.ish(DXZ1x1, DYZ3x2) [14]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[6] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [252]/ (DXZ1x1,DYZ3x0)[40]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[208]
4	2 год 11 мес	ЗПМР, ЗПРР, макросомия, МАР: аномальные ушные раковины, высокое небо, гипертрофия языка; ВПС, увеличенные конечности, дисплазия гени- талий, судорожный синдром	47,XXY	—
5	14 лет	Умственная отсталость, высокий рост, кифосколиоз, крупные стопы, приступы агрессии, дисплазия гениталий; МАР: низко расположенные ушные раковины, макроцефалия, грубые черты лица	47,XXY	—
6	2 года	Признаки синдрома Дауна. ЗПМР, увеличение конечно- стей, ВПС; МАР: высокое небо, гипертрофия языка, диспла- стичные ушные раковины; гипоплазия мошонки	48,XXY,+21, 9phqh,22ps+	48,XXY,+21.ish(DXZ1x1, DYZ3x2),(MCG-P-463-01x3) nuc ish(DXZ1x1,DYZ3x2), (MCG-P- 463-01x3)
7	5 лет	Умственная отсталость, невро- логические нарушения; МАР: косоглазие, птоз, эпикант, сколиоз, гипоплазия мошонки, крипторхизм, судорожный синдром	46,X,der(Y) (q?11.2)) (pter-> q?11.2::q?11.2-> pter)	46,X,idel(Y)(pter-> q11.22.2: :q11.22.2->pter).ish (Xcen/ Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2), Yq11.23(MCB-P-130-1-), Yqter(LLJ136-) nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2)[500]
8	1 год 9 мес	ЗПМР, ЗПРР, микроцефалия, аномалии головного мозга на МРТ, в том числе мозжечка и мозолистого тела; МАР: выступающие надбровные дуги, птоз, эпикант, деформированные ушные раковины; увеличенные конечности, дисплазия гени- талий	46,X,der(Y) (q?11.2)(pter-> q?11.2::q?11.2-> pter)[11]/ 45,X[2]/46,XY [17]	46,X,idel(Y)(pter-> q11.23: :q11.23- >pter). ish (DXZ1x1,DYZ3x2, B368x2)[68]/45,X.ish (DXZ1x1,DYZ3-,B368-) [2]/46,XY.ish (DXZ1x1, DYZ3x1,B368x1)[30] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [790]/ (DXZ1x1,DYZ3x0)[42]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[168]
9	4 года	Умственная отсталость, врож- денная глаукома, участки депиг- ментации, МАР: высокое небо, деформированные крупные ушные раковины; дисплазия гениталий	47,XXY,9ph- qh,15pstk+[25]/ 46,XY,9phqh, 15pstk+[5]	47,XXY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [20]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[10] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [381]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[119]

Продолжение таблицы

№	Возраст	Симптомы	Результаты исследования	
			цитогенетического (кариотип)	молекулярно-цитогенетического (FISH)
10	8 лет	Легкая степень умственной отсталости, агрессивность, высокий рост; МАР: высокое небо, низкий рост волос на шее, крупные ушные раковины, брахидактилия; крипторхизм, гипоспадия	47,XY,Y,1phqh,9qh+	—
11	4 года	ЗППР, ЗФР, аутизм, МАР: эпикант, высокое небо, аномальные зубы, деформированные ушные раковины, паховые грыжи; судорожный синдром, дисплазия гениталий	46,X,psu idic (Y)?(qter->p11.3::p11.3->qter),15cenh+[27]/45,X,15cenh+[3]	46,X,idic(Y).ish(qter->p11.32::p11.32->qter), (DXZ1x1, DYZ3x2), (MCG482++)[52]/45,X,ish (DXZ1x1,DYZ3x0)[30]/47,XY,idic(Y)(p11.32).ish (Xcen/Ycen) (DXZ1x1, DYZ3x3)(MCG482++)[18] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [600]/ (DXZ1x1,DYZ3x0)[190]/ (DXZ1x1,DYZ3x3)[168]/ DXZ1x1,DYZ3x1)[42]
12	13 лет	Умственная отсталость, микроцефалия, МАР: антимонгоидный разрез глазных щелей, эпикант, птоз, низко расположенные ушные раковины; трудности в обучении и коммуникации, нарушенный остеогенез, нарушение полового развития	47,XY,Y,1phqh,1phqh,16qh+[3]/45,X,1phqh,1phqh,16qh+[2]/46,XY,1phqh,1phqh,16qh+[15]	47,XY,Y.ish(DXZ1x1, DYZ3x2) [8]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[12] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [325]/ (DXZ1x1,DYZ3x0)[175]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[500]
13	6 лет	ЗППР, ЗРР, аномалии гипофиза, ВПС; МАР: крупные деформированные низко расположенные ушные раковины; оволосение по женскому типу, аномалии гениталий, гинекомастия	47,XY,Y,15ps+[18]/48,XXYY,15ps+[2]	47,XY,Y.ish(DXZ1x1, DYZ3x2) [15]/48,XXYY.ish(DXZ1x2,DYZ3x2) [2]/48,XXYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x3) [2]/47,XXY.ish (DXZ1x2, DYZ3x1)[1] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [432]/ (DXZ1x2,DYZ3x2)[38]/ (DXZ1x2,DYZ3x1)[20]/ (DXZ1x1,DYZ3x3)[10]
14	8 лет	Умственная отсталость, ЗППР, нарушение поведения, высокий рост, прогнатия, микрокrania, дисплазия соединительной ткани, ВПС; МАР: высокое небо, крупные аномальные ушные раковины; дисплазия гениталий. Ребенок из тройни (ЭКО)	47,XY,Y,1phqh,9qh+,15ps+	—
15	13 лет	Умственная отсталость, когнитивные нарушения, агрессивность, пролапс митрального клапана, МАР: гипертелоризм глазных щелей, деформированные ушные раковины; оволосение по женскому типу, нарушение полового развития	47,XY,Y[29]/48,XXYY[1]	47,XY,Y.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [88]/48,XXYY.ish (DXZ1x2, DYZ3x2) [12] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [412]/ (DXZ1x2,DYZ3x2)[88]/
16	3 года	ЗПМР, ЗППР, нарушение поведения, самокалечение, МАР: косоглазие, высокое небо, гипертелоризм, крупные ушные раковины; крипторхизм, гипоспадия	47,XY,Y	—
17	1 год 8 мес	ЗППР, ЗПМР, гемипарез, ВПР головного мозга, гидроцефалия, удлиненные конечности, прогнатия, гиперметропия, судорожный синдром, нарушение полового развития	47,XY,Y	—

Окончание таблицы

№	Возраст	Симптомы	Результаты исследования	
			цитогенетического (кариотип)	молекулярно-цитогенетического (FISH)
18	11 лет	ЗППР, аутизм, умственная отсталость, высокий рост, МАР: высокое небо, аномалии зубов с нарушением роста; аномалии полового развития	47,XYY	
19	14 лет	Умственная отсталость, нарушение поведения, агрессивность, трудности в обучении и коммуникации, высокий рост, МАР: выступающие надбровные дуги, высокое небо, диспластичные ушные раковины, гипоплазия мошонки	47,XYY	
20	10 лет	Умственная отсталость, агрессивность, судорожный синдром, высокий рост, МАР: высокое небо, птоз, эпикант, крупные деформированные ушные раковины; дисплазия гениталий	47,XYY	
21	8,5 года	Умственная отсталость, агрессивность, когнитивные нарушения, врожденная глаукома, высокий рост, крипторхизм, гипоспадия	47,XYY	
22	3,5 года	ЗПМР, аутизм, когнитивные нарушения, судорожный синдром, МАР: косоглазие, крупные аномальные ушные раковины, высокое небо; удлиненные конечности; дисплазия гениталий	47,XYY,9qh+ [8]/46,XY,9qh+[12]	47,XYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [11]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[9] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [281]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[219]
23	12 лет	Умственная отсталость, агрессивность, высокий рост, нарушение поведения, МАР: гипертелоризм глазных щелей, крупные деформированные ушные раковины; нарушение полового развития	47,XYY,1qh+ [7]/46,XY,1qh+[13]	47,XYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [13]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[7] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [282]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[218]

Примечание. ВПР – врожденный порок развития; ВПС – врожденный порок сердца; ЗПМР – задержка психомоторного развития; ЗППР – задержка психоречевого развития; ЗРР – задержка речевого развития; ЗФР – задержка физического развития; МАР – микроаномалии развития; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

выявлено в 4 случаях (в №11 и 13 – четыре клеточные линии, в №8 и 12 – три), в остальных мозаичных случаях определены две клеточные линии: с нормальным кариотипом и с дисомией хромосомы Y (47,XYY). Как видно из таблицы, во всех представленных случаях наблюдались умственная отсталость и полиморфизм клинических проявлений. Наши данные подтверждают и другие исследования [7, 12, 20, 23, 27–30]. Число аномальных и нормальных клеток в разных мозаичных случаях различалось, но клинические признаки не были связаны как с наличием регулярных или мозаичных форм, так и с числом клеток в мозаичных случаях. Другими словами, тяжесть клинической картины в нашем исследовании не зависела от количества аномальных клеток, а также числа клеточных линий. Возможно, это обусловлено тем, что в работе проанализированы клетки крови, а в клетках других тканей соотношение нормальных и аномальных клеток может быть другим.

Из таблицы видно, что почти в половине наблюдений ($n=10$) синдрома дисомии хромосомы Y как регулярных, так и мозаичных форм были найдены изменения (в основном, в виде увеличения) гетерохроматиновых районов хромосом, включая хромосомы 1, 9, 15, 16. Изменения гетерохроматиновых районов хромосом не обнаружены в хромосоме Y, за исключением случая изодицентрической хромосомы, где был делетирован гетерохроматиновый участок хромосомы Y (№8). Изодицентрические хромосомы Y встречались в трех случаях мозаичных форм синдрома (№7, 8 и 11), при которых, как видно из таблицы, требовалось проведение молекулярно-цитогенетической диагностики (FISH) [27, 31–33]. После осуществления FISH-исследования в случаях №11 и 13 были выявлены дополнительные клеточные линии, не определенные при применении цитогенетического метода. Следовательно, все моза-

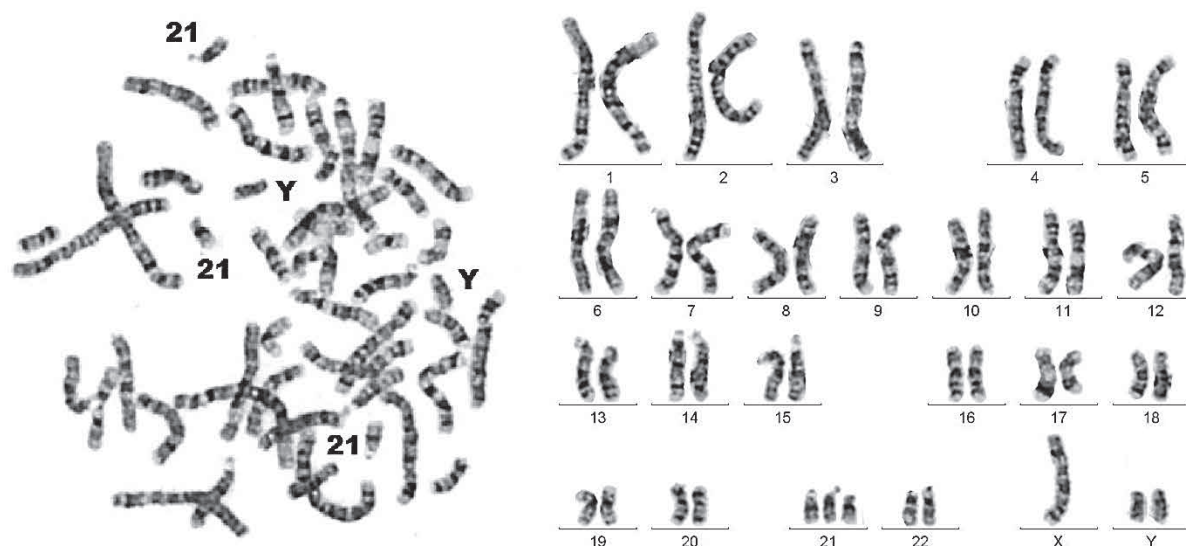


Рис. 2. Кариотип ребенка с дисомией хромосомы Y и трисомией хромосомы 21 (синдром Дауна, регулярная форма) – кариотип 48,XY,Y,+21 (собственные данные).

Fig. 2. Disomy chromosome Y syndrome and trisomy chromosome 21 (Down syndrome, regular form) – 48,XY,Y,+21 (own data).

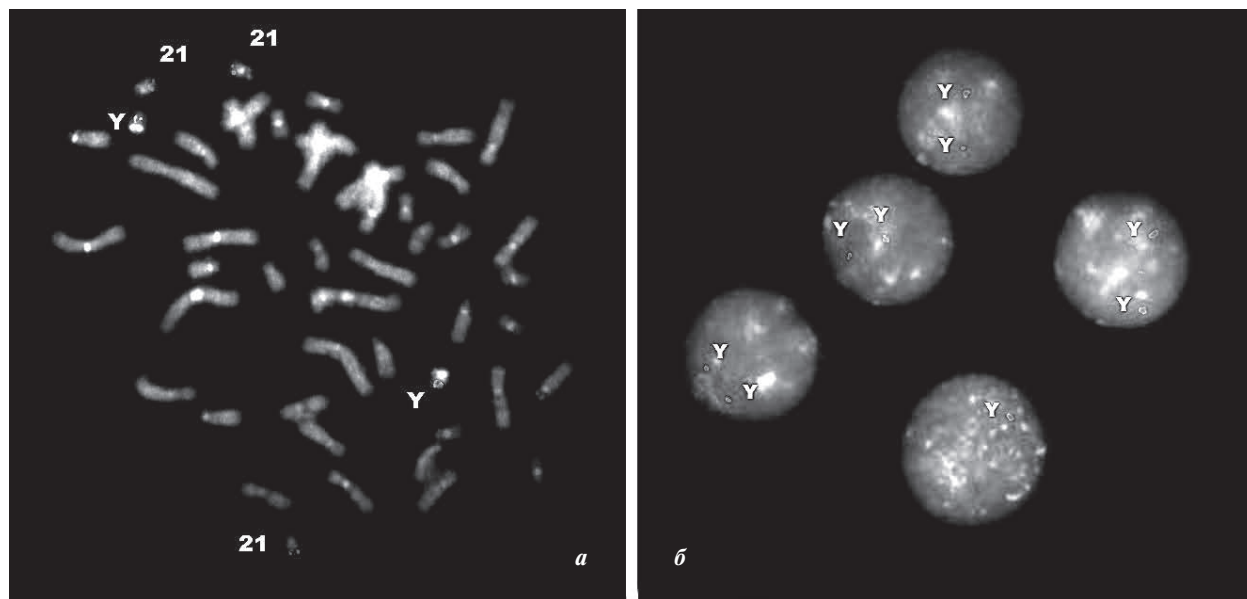


Рис. 3. Молекулярно-цитогенетические исследования (FISH) у ребенка с кариотипом 48,XY,Y,+21 (регулярная форма) (а) и у ребенка с мозаичной формой дисомии хромосомы Y (б): видны клетки с двумя и одним сигналами на хромосому Y (собственные данные).

Fig. 3. Molecular cytogenetic researches (FISH) of a child with karyotype 48,XY,Y,+21 (regular form) (a) and a child with mosaic form of chromosome Y disomy syndrome (b): cells with 2 signals and 1 signal could be seen (own data).

ичные формы синдрома после цитогенетической диагностики нуждаются в подтверждении молекулярно-цитогенетическим исследованием (FISH). Это подтверждают и данные литературы [27, 33–35]. Кроме того, при мозаицизме для выявления дополнительных клеточных линий необходимо проведение интерфазной FISH, обеспечивающей возможность анализа большого числа клеток, что видно на примерах в случаях №3, 11 и 12 (см. таблицу).

Из обсуждаемых случаев в нашем исследовании следует отметить наблюдение сочетания син-

дрома Дауна и дисомии хромосомы Y (№6) (рис. 2), причем в виде регулярной формы, что подтвердилось при молекулярно-цитогенетической диагностике. Результаты молекулярно-цитогенетического исследования у этого пациента и у ребенка с мозаичной формой дисомии хромосомы Y даны на рис. 3.

Во всех представленных нами случаях наблюдалась умственная отсталость, в основном средней тяжести. В литературе при синдроме дисомии Y, как правило, описывается умственная отсталость легкой степени [7, 12, 20, 23, 27, 28, 30]. Кроме того, анализируя наши

результаты, следует отметить, что в отдельных случаях встречались симптомы, нетипичные для дисомии Y (47,XY). Так, в случаях №8, 13 и 17 выявлены аномалии головного мозга, в №2, 4, 6, 13, 14 и 15 — врожденные пороки сердца, в №12 — нарушение остеогенеза, в №14 — дисплазия соединительной ткани, в №17 — гемипарез и гиперметропия. Возможно, тяжесть и своеобразие клинической картины связаны с микроаномалиями генома, в том числе с наличием CNV (copy number variation, вариация числа копий хромосомных сегментов), которые необходимо определять с помощью таких молекулярно-цитогенетических технологий, как молекулярное кариотипирование (arrayCGH и SNP) [3, 10, 11, 31–33, 36].

Заключение

Частота синдрома в исследуемой нами когорте детей (с умственной отсталостью, задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития)

свидетельствует, что этим пациентам показана цитогенетическая диагностика для выявления дисомии хромосомы Y. Для выявления мозаичных форм, особенно связанных с изодицентрическими хромосомами Y, требуется молекулярно-цитогенетическое исследование. Все изложенное определяет необходимость молекулярно-цитогенетической диагностики различных форм синдрома для корректного медико-генетического консультирования.

При обнаружении несвойственных синдрому дисомии хромосомы Y признаков следует выявлять другие геномные аномалии, которые могут быть связаны с клиническим полиморфизмом, путем применения молекулярного кариотипирования с детекцией генов, индексированных в OMIM, и использованием биоинформативных технологий [32, 35]. При этом в дальнейшем можно будет определить роль хромосомы Y в возникновении умственной отсталости у детей при синдроме дисомии хромосомы Y и при других хромосомных синдромах.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: Медпрактика-М, 2006; 300. [Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Chernyshov V.N. Medical cytogenetics. Moscow: Medpraktika-M, 2006; 300 (in Russ.)]
2. Fryns J.P., Kleczkowska A., Kubiś E., Van Der Berghe H. XYY syndrome and other Y chromosome polysomies. Mental status and psychosocial functioning. Genet Couns 1995; 6(3): 197–206.
3. Parker C.E., Melyk J., Fish C.H. The XYY syndrome. Am J Med 1969; 47(5): 801–808.
4. Powell C.M. Sex Chromosomes, Sex Chromosome Disorders, and Disorders of Sex Development. The Principles of Clinical Cytogenetics. S.L. Gersen, M.B. Keagle (eds). Springer-Verlag New York, 2013; 175–211.
5. Hier D.B., Atkin L., Perlo V.P. Learning disorders and sex chromosome aberrations. J Ment Def Res 1980; 24(1): 17–26.
6. Gelisio P., Frigato F., Magnanini P., Saonato F., de Riva C., Virgili F. XYY syndrome. Report of a case. Minerva Endocrinol 1991; 16(4): 199–201.
7. Asano A., Motomura N., Yokota S., Yoneda H., Sakai T., Tsutsumi S. Myotonic dystrophy associated with 47,XYY syndrome. Psychiatry Clin Neurosci 2000; 54(1): 113–116.
8. Green T., Flash S., Reiss A.L. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. Neuropsychopharmacol 2019; 44(1): 9–21. DOI: 10.1038/s41386-018-0253-2
9. Liao C., Fu F., Zhang L. Ring chromosome 13 syndrome characterized by high resolution array based comparative genomic hybridization in patient with 47, XYY syndrome: a case report. J Med Case Rep 2011; 5: 99. DOI: 10.1186/1752-1947-5-99.
10. Kolaitis G., Bouwkamp C.G., Papakonstantinou A., Otheiti I., Belivanaki M., Haritaki S. et al. A boy with conduct disorder (CD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), borderline intellectual disability, and 47,XYY syndrome in combination with a 7q11.23 duplication, 11p15.5 deletion, and 20q13.33 deletion. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2016; 10: 33. DOI: 10.1186/s13034-016-0121-8
11. Le Gall J., Nizon M., Pichon O., Andrieux L., Audebert-Bellanger S., Baron S. et al. Sex chromosome aneuploidies and copy-number variants: a further explanation for explanation for neurodevelopmental prognosis variability? Eur J Hum Genet 2017; 25(8): 930–934. DOI: 10.1038/ejhg.2017.93
12. Bishop D.V.M., Brookman-Byrne A., Gratton N., Gray E., Holt G., Morgan L. et al. Language phenotypes in children with sex chromosome trisomies. Version 2. Wellcome Open Res 2019; 3: 1434. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14904.2
13. Telfer M.A., Baker D., Clark G.R., Richardson C.E. Incidence of gross chromosomal errors among tall. American males. Science 1968; 159(3820): 1249–1250.
14. Des Groseillers M., Lemyre E., Dallaire L., Lemieux N. Tetrasomy Y by structural rearrangement: clinical report. Am J Med Genet 2002; 111(4): 401–404.
15. Schwanitz G., Hagner M. Double trisomy as a mosaic. Case history (48,XYY,+21/47,XY,+21) and survey of the literature of mixed autosomal-gonosomal trisomies. Acta Genet Med Gemellol 1978; 27: 67–74.
16. Grass F., McCombs J., Scott C.I., Young R.S., Moore C.M. Reproduction in XYY males: two new cases and implications for genetic counseling. Am J Med Genet 1984; 19(3): 553–560. DOI: 10.1002/ajmg.1320190318
17. Stalker H.J., Keller K.L., Gray B.A., Zori R.T. Concurrence of fragile syndrome and 47,XYY in an individual with a Prader-Willie-like phenotype. Am J Med Genet A 2003; 116A(2): 176–178.
18. Dutra R.L., Piazzon F.B., Zanardo É.A., Costa T.V., Montenegro M.M., Novo-Filho G.M. et al. Rare genomic rearrangement in a boy with Williams-Beuren syndrome associated to XYY syndrome intriguing behavior. Am J Med Genet A 2015; 167A(12): 3197–3203. DOI: 10.1002/ajmg.a.37360
19. Milunsky A., Huang X., Amos J.A., Herskowitz J., Farrer L.A., Wyandt H.E. 46,XY/47,XYY male with the fragile X syndrome: cytogenetic and molecular studies. Am J Med Genet 1993; 45(5): 589–593.
20. Mutesa L., Jamar M., Hellin A.C., Pierquin G., Bours V. A new 48,XXYY/47,XYY syndrome associated with multiple skeletal abnormalities, congenital heart disease and mental retardation. Indian J Hum Genet 2012; 18(3): 352–355. DOI: 10.4103/0971-6866.108033
21. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method

- od for rapid chromosome detection and analysis. *Focus* 1994; 16(4): 115–116.
22. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Саприна Е.А., Юров Ю.Б. Выявление генов-кандидатов аутизма, основанное на молекулярно-цитогенетическом и *in silico* анализах геномной организации хромосомных участков, вовлеченных в несбалансированные перестройки. *Генетика* 2010; 46(10): 1348–1351. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Saprina E.A., Yurov Y.B. Identification of candidate genes of autism on the basis of molecular cytogenetic and *in silico* studies of the genome organization of chromosomal regions involved in unbalanced rearrangements. *Genetika* 2010; 46(10): 1348–1351. (in Russ.)]
 23. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet Genome Res* 2013; 139(3): 181–188. DOI: 10.1159/000347053
 24. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; 11: 21–29. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Current advances in molecular cytogenetic diagnosis of hereditary diseases (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2005; 11: 21–29. (in Russ.)]
 25. Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Marçais B., Roizes G., Lewis R. High resolution fluorescence *in situ* hybridization using cyanine and fluorescein dyes ultra-rapid chromosome detection by directly fluorescently labeled alphoid DNA probes. *Human Genet* 1996; 97: 390–398.
 26. ISCN 2013/ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. L.S. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid (eds). S. Karger, Basel, 2016; 139.
 27. Shah A.H., Manjunatha B.S., Bindayel N.A., Khoungangian R. Oral health management of a patient with 47,XYY syndrome. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2013010408. DOI: 10.1136/bcr-2013-010408
 28. Nguyen-Minh S., Buhner C., Hubner C., Kaindl A.M. Is microcephaly a so-far unrecognized feature of XYY syndrome? *Meta Gene* 2014; 2: 160–163. DOI: 10.1016/j.mgene.2013.10.013
 29. Monastirli A., Stephanou G., Georgiou S., Adrianopoulos C., Pasmatzis E., Chroni E. et al. Short stature, type E brachydactyly, exostoses, gynecomastia, and cryptorchidism in a patient with 47,XYY/45,X/46,XY mosaicism. *Am J Med Sci* 2005; 329(4): 2208–2210.
 30. Lettierio T., Del Giudice E., Imperati F., Cioa A., Capalbo D., Salerno M. Hormonal and neuropsychological evaluation of two 47,XYY patients with pituitary abnormalities. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 397–400. DOI: 10.1002/ajmg.a.32123
 31. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics* 2012; 5(1):46. DOI: 10.1186/1755-8166-5-46
 32. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics* 2014; 7(1):98. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z
 33. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Коростелев С.А., Васин К.С., Зеленова М.А., Куринная О.С., Юров Ю.Б. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 116(7): 50–54. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A., Vasin K.S., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Iourov Y.B. Structural variations of the genome in autistic spectrum disorders with intellectual disability. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2016; 116(7): 50–54. (in Russ.)]
 34. Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Mendez-Rosado L.A., Yurov Y.B. The applicability of interphase chromosome-specific multicolor banding (ICS-MCB) for studying neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Res Results Biomed* 2019; 5(3): 4–9. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-1
 35. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(8): 46–49. [Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Kurinnaia O.S., Voinova V.Yu., Yurov Y.B. Genomic abnormalities in children with mental retardation and autism: the use of comparative genomic hybridization *in situ* (HRCGH) and molecular karyotyping with DNA-microchips (array CGH). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2013; 113(8): 46–49. (in Russ.)]
 36. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Ontogenetic variation of the human genome. *Current Genomics* 2010; 11(6): 420–425. DOI: 10.21926/obm.genet.1902076

Поступила: 20.01.20

Received on: 2020.01.20

Источник финансирования:

Работа была частично поддержана грантом РФФИ и CITMA в соответствии с исследовательским проектом № 18-515-34005, госзаданием Минздрава России № АААА-А18-118051590122-7, а также Правительственным заданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6.

Source of financing:

Authors are partially supported by RFBR and CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) according to the research project № 18-515-34005. This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment № АААА-А18-118051590122-7. This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment № АААА-А19-119040490101-6.

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.

Роль матриксной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой

А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник, М.В. Дударева, Е.Б. Тюрина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

The role of matrix metalloproteinase-9 in the genesis of chronic bronchi inflammation in children with bronchial asthma

A.A. Lebedenko, O. E. Semernik, M.V. Dudareva, E.B. Tyurina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Бронхиальная астма, как наиболее распространенное заболевание дыхательных путей, представляет актуальную проблему современной медицины. Матриксные металлопротеиназы (ММР) играют важную роль в процессах поддержания воспаления и ремоделирования бронхов при бронхиальной астме.

Цель исследования: изучить роль ММР9, а также особенностей ее наследования в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Характеристика детей и методы исследования. Проведено проспективное обследование 54 детей, страдающих бронхиальной астмой, и 56 здоровых детей с определением уровня ММР9 в сыворотке крови, а также полиморфного варианта 8202A>G гена *MMP9*.

Результаты. У детей, страдающих бронхиальной астмой, содержание ММР9 в сыворотке крови было значительно больше (431,76 [306,15; 612,93] нг/мл), чем у детей контрольной группы (276,05 [160,33; 397,02] нг/мл). Исследование полиморфизма 8202A>G гена *MMP9* у обследованных нами пациентов установило, что аллель G у детей, страдающих бронхиальной астмой, встречается немного чаще (57,5%), чем аллель A (42,5%). При этом как среди больных бронхиальной астмой, так и в контрольной группе преобладали гетерозиготные носители данного полиморфного варианта гена *MMP9*. При сопоставлении частот генотипов и аллелей в группе детей, страдающих бронхиальной астмой, с популяционной группой сравнения статистически значимых различий также не выявлено.

Заключение. Концентрация ММР9 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой, а также особенности наследования данного фермента оказывают значительное влияние на механизмы развития заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, металлопротеиназы, воспаление, генотип, ген *MMP9*.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Дударева М.В., Тюрина Е.Б. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 49–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-49-54

Bronchial asthma as the most common respiratory tract disease is an urgent problem of modern medicine. Matrix metalloproteinases (MMP) play a significant role in the processes of inflammation maintaining and bronchi remodeling in children with bronchial asthma. Objective: To study the role and inheritance of MMP9 in the bronchial asthma pathogenesis in children.

Characteristics of children and research methods. The authors carried out the prospective study of 54 children with bronchial asthma and 56 healthy children with the determination of the MMP-9 level in blood serum, as well as the polymorphic variant 8202A>G of *MMP9* gene. Results. Children with bronchial asthma had significantly higher content of MMP9 in the blood serum (431.76 [306.15; 612.93] ng/ml), as compared to the control group (276.05 [160.33; 397.02] ng/ml). When studying polymorphism 8202A>G of *MMP9* gene in the examined patients it was found that the children with bronchial asthma had the G allele a little more often (57.5%) than A allele (42.5%). Heterozygous carriers of the *MMP9* gene polymorphic variant predominate both among the patients with bronchial asthma and in the control group. When comparing the frequency of genotypes and alleles in the group of children with bronchial asthma and control group the authors revealed no statistically significant differences.

Conclusion. The disease mechanism significantly depends upon the MMP9 concentration in the serum of patients with bronchial asthma and the peculiarities of this enzyme inheritance.

Key words: children, bronchial asthma, metalloproteinases, inflammation, genotype, *MMP9* gene.

For citation: Lebedenko A.A., Semernik O.E., Dudareva M.V., Tyurina E.B. The role of matrix metalloproteinase-9 in the genesis of chronic bronchi inflammation in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 49–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-49-54

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. Несмотря на значительное количе-

ство работ, посвященных вопросам профилактики, диагностики и лечения бронхиальной астмы, в настоящее время не до конца раскрыты меха-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Лебеденко Александр Анатольевич — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4525-1500

Семерник Ольга Евгеньевна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3769-8014

Дударева Мария Васильевна — д.б.н., вед. науч. сотр., нач. отдела лабораторной диагностики Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3920-1224

Тюрина Елена Борисовна — врач-педиатр педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2328-7273

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

низмы структурных и функциональных изменений слизистой оболочки бронхов, происходящих при обострении заболевания и приводящих к значительному утяжелению его течения. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы базируется на представлении о ключевой роли персистирующего воспаления в бронхиальной стенке, возникающего в ответ на воздействие различных триггеров. Причем влияние данных факторов приводит не только к формированию отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи, но и к спазму гладкой мускулатуры, проявляющемуся в виде бронхиальной обструкции. При этом в просвете бронхов отмечается значительное увеличение количества Т-клеток, макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, а также тучных клеток, активация которых сопровождается их последующей дегрануляцией и выделением значительного количества биологически активных веществ, участвующих в процессах ремоделирования бронхиального дерева. Активированные клетки способны также высвобождать различные формы кислорода (стимулируя окислительный стресс), а также металлопротеиназы (metalloproteinases, MMP) и факторы роста, которые играют ключевую роль в превращении фибробластов в миофибробласты и гладкие миоциты [1].

Именно металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании межклеточного матрикса. В настоящее время выделяют около 30 видов металлопротеиназ. Все семейство данных ферментов обладает некоторыми общими по структурной организации характерными чертами, однако они отличаются субстратной специфичностью и в зависимости от этого выделяют ряд подсемейств MMP [2].

Наибольшую роль в патогенезе бронхиальной астмы играет металлопротеиназа-9 – MMP9 (желатиназа В). Она секретируется в форме профермента с массой 92 кДа и ее основными субстратами служат денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены IV, V, VII, X и XI типов, фибриноген, витронектин, интерлейкин-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. MMP9 синтезируется преимущественно воспалительными клетками (моноцитами, лейкоцитами, макрофагами и фибробластами) и принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования и репарации тканей, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. При этом сама MMP9 может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов. Важно отметить, что экспрессия MMP9 коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена) и это играет особое значение в процессах ремоделирования бронхолегочной системы при бронхиальной астме [1, 3, 4]. Исследование биоптатов бронхов больных с бронхиальной астмой установило общие для всех случаев патологические

изменения: венозное полнокровие, набухание и разволокнение коллагеновых волокон собственной пластинки слизистой оболочки, полиморфно-клеточную инфильтрацию под базальной мембраной в сочетании с эксфолиацией поверхностного эпителия.

MMP9 также способствует инвазии в базальную мембрану клеток, принимающих участие в патогенезе воспаления (Т-клетки, мононуклеарные фагоциты, синовиальные фибробласты и др.) [2]. Возможно, это способствует тому, что у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы в слизистой оболочке бронхов происходит депонирование как матричных белков, так и трансцеллюлярных компонентов основного вещества соединительной ткани (фибронектина, тенасцина) [1, 4]. В связи с этим уплотнение и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки становятся важным патогенетическим звеном в развитии бронхообструктивного синдрома.

Поэтому исследование особенностей наследования, функционирования и регуляции системы протеолитических ферментов, в частности матриксной MMP9, у детей, страдающих бронхиальной астмой, представляет особый интерес.

Цель исследования: изучить роль MMP9, а также особенностей ее наследования в патогенезе бронхиальной астмы у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное обследование 54 детей, страдающих бронхиальной астмой. Диагноз бронхиальной астмы был поставлен на основании Национальной программы «Бронхиальная астмы у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2017). Средний возраст обследованных пациентов составил $11,44 \pm 4,67$ года.

Критериями включения в данное исследование послужили: наличие подтвержденного диагноза бронхиальной астмы, отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем, возраст младше 18 лет, русские.

Критерии исключения: наличие установленной ранее генетической патологии, близкородственных браков в семьях обследованных пациентов, хронических и острых заболеваний бронхолегочной системы (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и др.), возраст пациентов старше 18 лет.

Контрольную группу составили 56 детей I и II групп здоровья, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих клинических проявлений аллергических и генетических заболеваний.

На базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Уровни MMP9 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Cloud-CloneCorp (США).

Генетическое исследование проводилось в лаборатории генетики Южного федерального университета. Образцы ДНК у включенных в исследование детей были выделены из лейкоцитов периферической крови термокоагуляционным методом с помощью реагента ДНК-экспресс-кровь («Литех», Россия), а затем методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс («Литех», Россия) проведено определение полиморфного варианта 8202A>G гена *MMP9*. Прежде чем приступить к анализу полученных результатов все выборки пациентов, включенных в исследование, мы проверили на соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований пациентов были соотнесены с данными иммуноферментного анализа уровня MMP9 в сыворотке крови.

Исследование проводили с соблюдением всех этических норм, изложенных в WAME (The World Association of Medical Editors) и одобрено локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 12.0 for Windows. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) определяли по стандартным формулам [5]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивали в соответствии с критерием χ^2 . Ассоциацию определенных факторов устанавливали, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака, с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ).

Результаты

Проведенное нами исследование показало, что среди обследованных нами больных у 24 (44,44%) отмечалось легкое течение бронхиальной астмы, у 14 (25,93%) – среднетяжелое и у 16 (29,63%) – тяжелое. При этом среди больных преобладали лица мужского пола 42 (77,78%). Важно отметить, что аллергологический анамнез был отягощен у 38 (70,37%) обследованных пациентов: по материнской линии – у 18 (33,33%) больных, по отцовской – у 8 (14,81%), а по обоим линиям родства – у 12 (22,22%).

Анализ анамнестических данных установил, что сопутствующие заболевания имели 96,29% детей. При этом наиболее часто у обследованных детей регистрировался аллергический ринит (92,59%), тогда как аллергический конъюнктивит был отмечен только у 2 (3,7%). Кроме того, стоит

отметить, что, по данным проведенного ранее пациентами аллергологического обследования (определения специфических IgE методом ImmunoCap), у 32 (59,26%) больных установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам, у 34 (62,96%) – к бытовым, у 20 (37,04%) – к эпидермальным, у 50 (92,59%) – к пылевым. Поливалентная сенсibilизация была зарегистрирована у 34 (62,96%) детей, страдающих бронхиальной астмой.

Исследование концентрации MMP9 в сыворотке крови показало, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, содержание данного фермента было значительно больше (431,76 [306,15; 612,93] нг/мл), чем у детей контрольной группы (276,05 [160,33; 397,02] нг/мл; $p=0,015$). При этом максимальная концентрация была зарегистрирована у детей со среднетяжелым течением (669,88 [517,37; 902,51] нг/мл), тогда как с легким составила 472,08 [377,79; 825,29] нг/мл, а с тяжелым – 206,89 [121,35; 362,91] нг/мл (см. рисунок, а).

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой корреляции между степенью тяжести бронхиальной астмы и уровнем контроля над заболеванием ($r=0,63$). В то же время между концентрацией MMP9 и тяжестью бронхиальной астмы установлена обратная корреляция ($r=-0,53$). Важно отметить, что у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой концентрация MMP9 в сыворотке крови была выше (517,37 [377,79; 902,51] нг/мл), чем у больных, достигших частичного контроля над заболеванием (376,55 [135,87; 447,27] нг/мл; $p=0,027$; см. рисунок, б).

Средние уровни общего IgE в сыворотке крови обследованных нами пациентов составили 365,00 [142,40; 1131,00] МЕ/мл. Важно отметить, что между уровнем общего IgE и тяжестью течения бронхиальной астмы у детей статистически значимой корреляции не установлено. Кроме того, отсутствовала связь между концентрацией MMP9 и уровнями общего IgE.

Исследование полиморфизма 8202A>G гена *MMP9* у обследованных нами пациентов установило, что аллель G у детей, страдающих бронхиальной астмой, встречается немного чаще (57,5%), чем аллель A (42,5%). При этом как среди больных бронхиальной астмой, так и в контрольной группе преобладают гетерозиготные носители данного полиморфного варианта гена *MMP9* (табл. 1). При сопоставлении частот генотипов и аллелей в группе детей, страдающих бронхиальной астмой, с популяционной группой сравнения статистически значимых различий также не выявлено.

Исследование концентрации MMP9 у больных бронхиальной астмой в зависимости от генотипа по полиморфизму 8202A>G гена *MMP9* показало, что статистически значимых различий среди изучаемых групп не зарегистрировано (табл. 2).

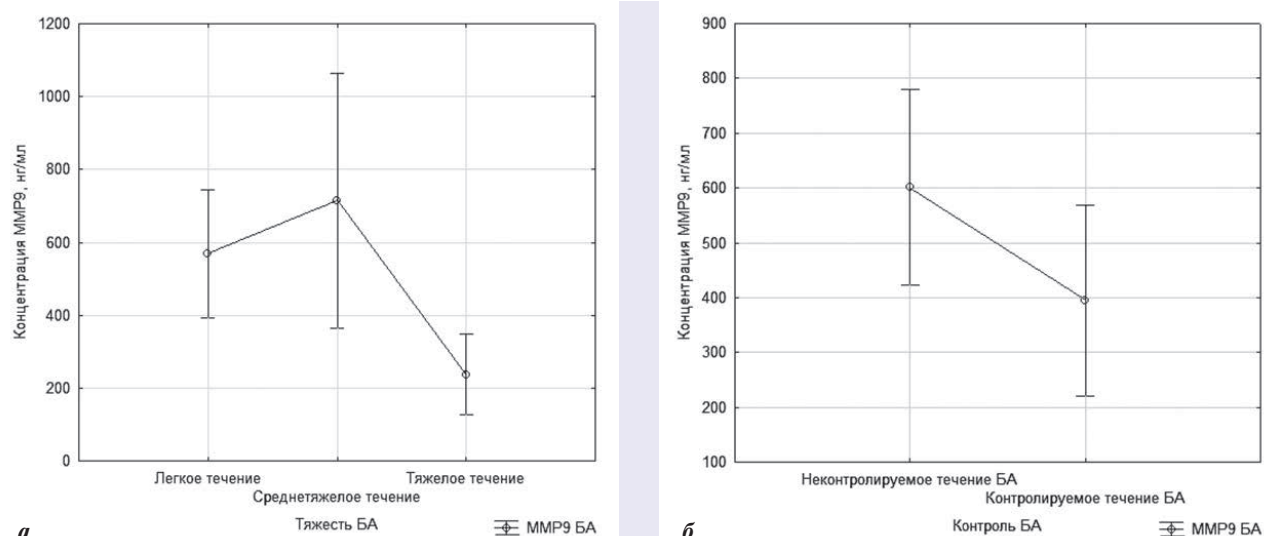


Рисунок. Концентрация MMP9 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести (а) и уровня контроля над заболеванием (б).

Figur. The concentration of MMP9 in serum, depending on the severity of bronchial asthma (a) and the level of disease control (b).

Однако анализ анамнестических данных показал, что у гетерозиготных носителей данного полиморфизма повышен риск развития аллергического ринита ($p=0,048$). Стоит отметить, что именно носители генотипа AG чаще всего имеют клинические проявления эпидермальной сенсибилизации (75%), тогда как гомозиготы по аллелю А относятся к группе больных с минимальным риском развития аллергической реакции на эпидермальные аллергены ($p=0,024$). Кроме того, установлено, что среди больных, имеющих поливалентную сенсибилизацию, преобладают гетерозиготные носители данного полиморфного локуса ($p=0,046$). Именно у этих детей основным триггером развития заболевания являлись пыльцевые аллергены (53,85%). При этом, к сожалению, среди гетерозигот по полиморфизму 8202A>G гена *MMP9* более половины детей (57,14%) не достигли контроля над заболеванием на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами.

Обсуждение

Полученные нами результаты исследования показали, что по сравнению с контрольной группой у больных бронхиальной астмой отмечается значительное повышение уровня MMP9; это свидетельствует о важной роли дисбаланса данного деградативного фермента в патогенезе заболевания. Мы можем предположить, что у пациентов с высоким содержанием MMP9 в сыворотке крови процессы бронхиального фиброгенеза преобладают над аллергическим воспалением, а следовательно, могут способствовать ремоделированию бронхолегочной системы. Аналогичные результаты были получены Е.С. Куликовым и соавт. (2013), установившими, что при тяжелой астме отмечается повышение экспрессии MMP9

и снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) [5]. При этом было показано, что низкое соотношение MMP9/TIMP-1 наблюдается у больных с терапевтической резистентностью. По словам авторов, «ремоделирование бронха при тяжелой бронхиальной астме можно рассматривать не только как статический компонент, формирующий бронхиальную обструкцию, но и как компонент, участвующий в воспалительном каскаде, способствующий персистенции воспаления» [5].

Однако, по данным наших исследований, концентрация MMP9 у больных с тяжелым течением заболевания значительно ниже, чем при среднетяжелой форме. Возможно, это связано с тем, что процессы реорганизации тканей у пациентов с более тяжелым течением частично завершены, а следовательно, снижение концентрации MMP9 может быть прогностически неблагоприятным фактором и предиктором резистентности к проводимой терапии в том числе глюкокортикостероидами. Доказательством тому служит то, что у больных бронхиальной астмой с неконтролируемым течением заболевания полученные уровни данного фермента ниже, чем у пациентов, достигших контроля. В работах наших зарубежных коллег показано, что у курильщиков, больных бронхиальной астмой, снижение концентрации MMP9 в мокроте сопровождается уменьшением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и соотношения ОФВ₁/форсированной жизненной емкости и площади просвета сегментарных дыхательных путей [6]. Кроме того, установлена ассоциация низкой активности в мокроте MMP9/TIMP-1 с персистирующей обструкцией воздушного потока и уменьшением площади просвета дыхательных путей, зарегистрированного по данным компьютерной томографии [7–9]. Это еще раз показывает,

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей по полиморфизму 8202A>G гена MMP9 среди больных с бронхиальной астмой
Table 1. Frequency of occurrence of genotypes and alleles by polymorphism 8202A>G of the MMP9 gene among patients with bronchial asthma

Генотип/аллель	Больные n=54	Группа контроля n=56	χ^2	p	ОШ	
					значение	95% ДИ
Аллель А	0,425	0,508	0,83	0,36	0,72	0,35–1,47
Аллель G	0,575	0,492			1,40	0,68–2,87
Генотип А/А	0,200	0,230	1,53	0,47	0,84	0,24–2,92
Генотип А/G	0,450	0,557			0,65	0,24–1,79
Генотип G/G	0,350	0,213			1,99	0,66–6,00
PXB (χ^2)	0,13	0,81				

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; PXB – равновесие Харди–Вайнберга.

Таблица 2. Концентрация MMP9 в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой, имеющих разные генотипы по полиморфизму 8202A>G гена MMP9
Table 2. The concentration of MMP9 in serum in patients with AD having different genotypes for the polymorphism 8202A>G of the MMP9 gene

Генотип	Концентрация MMP9, нг/мл	p
A/A	517,37 [447,27; 669,88]	$p_{1-2}=0,858$
A/G	472,08 [396,40; 825,29]	$p_{1-3}=0,389$
G/G	791,17 [436,42; 1087,90]	$p_{2-3}=0,301$

Примечание. p_{1-2} значимость различий между генотипами A/A и A/G; p_{1-3} значимость различий между A/A и G/G; p_{2-3} значимость различий между A/G и G/G.

что дисбаланс MMP9 способствует структурным изменениям дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

Таким образом, установлено, что концентрация MMP9 в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой, а также особенности наследования данного фермента, оказывают значительное влияние на механизмы развития заболевания. Принимая во внимание, что MMP9 участвует в деградации экстрацеллюлярного матрикса, способствуя тем самым ремоделированию дыхательных путей, можно предположить, что исследование уровня MMP9 в сыворотке крови больных позволит не только выявить хронизацию процесса, но и произвести неинвазивный мониторинг фиброобразования легочной ткани при бронхиальной астме у детей для выявления паци-

ентов с прогнозируемой резистентностью к проводимой терапии.

Заключение

Полученные результаты данной научной работы показали, что изучение молекулярных аспектов патогенеза бронхиальной астмы у детей, особенно системы протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ, является актуальной задачей современной педиатрии. Дальнейшие исследования в данном научном направлении не только позволят определить особенности функционирования и регуляции этих веществ, но и расширят представления о механизмах формирования заболевания, а также, возможно, позволят разработать и внедрить в практику новые патогенетически обоснованные методы терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Джуман А.Н. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы. Клиническая медицина 2012; 2: 24–28. [Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Juman A.N. Cytomorphological analysis of remodeling of the bronchial wall in various types of bronchial asthma. Klinicheskaya meditsina 2012; 2: 24–28. (in Russ.)]
2. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. Журнал акушерства и женских болезней 2012; LXI (1): 113–125. [Jarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2012; LXI (1): 113–125. (in Russ.)]
3. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А., Абакумова Т.В., Смирнова А.Ю., Долгова Д.П. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. Терапевтический архив 2014; 86 (8): 29–34. [Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A., Abakumova T.V., Smirnova A.Yu., Dolgova D.P. Matrix metalloproteinases and clinical-functional status of smokers with persistent bronchial asthma. Terapevticheskiy arkhiv 2014; 86 (8): 29–34. (in Russ.)]

- Portnova Yu.A., Abakumova T.V., Smirnova A.Yu., Dolgova D.R. Matrix metalloproteinases and the clinical and functional status of smokers with persistent bronchial asthma. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 86 (8): 29–34. (in Russ.)]
4. Смирнов И.Е., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Кучеренко А.Г. Маркеры фиброзирования при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал* 2015; 18 (1): 14–20. [Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G. Markers of fibrosis in chronic bronchopulmonary pathology in children. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal* (Russian Pediatric Journal) 2015; 18 (1): 14–20. (in Russ.)]
 5. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы. *Вестник РАМН* 2013; 3: 15–23. [Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freydin M.B. Molecular and pharmacogenetic mechanisms of severe bronchial asthma. *Vestnik RAMN* 2013; 3: 15–23. (in Russ.)]
 6. Chaudhuri R., McSharry C., Brady J., Grierson Ch., Mes-sow C.M., Spears M. et al. Low sputum MMP-9/TIMP ratio is associated with airway narrowing in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2014; 44 (4): 895–904. DOI: 10.1183/09031936.00047014
 7. Beeh K.M., Beier J., Kornmann O., Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med* 2003; 97: 634–639. DOI: 10.1016/s1053-2498(01)00325-4
 8. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C., Burr L.D., McGu-ckin M.A., Serisier D.J. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (5): 701–707. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-513OC
 9. Garratt L.W., Sutanto E.N., Ling K.M., Looi K., Iosifidis T., Martinovich K.M. et al. Matrix metalloproteinase activation by free neutrophil elastase contributes to bronchiectasis progression in early cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 46 (2): 384–394. DOI: 10.1183/09031936.00212114

Поступила: 06.12.19

Received on: 2019.12.06

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-37-20045/18.

Source of financing:

The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18-37-20045/18.

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.

Клинико-лабораторная оценка эффективности гипоосмолярного раствора для пероральной регидратации при кишечных инфекциях у детей

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Clinical and laboratory efficacy of hypoosmolar solution for oral rehydration in children with intestinal infections

O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации остается высокой. Клинические проявления острых кишечных инфекций у детей развиваются быстро. Тяжесть и исход болезни в значительной мере определяются синдромом обезвоживания.

В статье приведены результаты оценки эффективности пероральной регидратации в 2 группах детей, больных острой кишечной инфекцией, в возрасте от 3 мес до 7 лет, получавших гипоосмолярный глюкозо-солевой раствор «Гастролит с экстрактом ромашки» ($n=215$) или «Регидрон» ($n=188$) в комплексной терапии кишечных инфекций с синдромом обезвоживания I–II степени. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям болезни.

Установлено, что использование раствора «Гастролит с экстрактом ромашки» при выпивании детей с острой кишечной инфекцией устраняет водно-электролитные нарушения, купирует метаболический ацидоз, оказывает противовоспалительное, спазмолитическое действие на кишечник и купирует симптомы обезвоживания быстрее, чем раствор «Регидрон».

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, дегидратация, лечение, «Гастролит», «Регидрон».

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клинико-лабораторная эффективность гипоосмолярного раствора для пероральной регидратации при кишечных инфекциях у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 55–61. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-55-61

There is a high incidence of acute intestinal infections in the Russian Federation. Children rapidly develop clinical manifestations of acute intestinal infections. The severity and outcome of the disease are largely determined by the dehydration syndrome.

The article presents the results of the effectiveness of oral rehydration in 2 groups of children with acute intestinal infection from 3 months to 7 years old, treated with hypoosmolar glucose-saline solution “Gastrolit with chamomile extract” ($n=215$) or “Rehydron” ($n=188$) in the complex treatment of intestinal infections with the dehydration syndrome of I or II degree. The groups were comparable by sex, age, clinical manifestations of the disease.

It was found that “Gastrolit with chamomile extract” eliminates water-electrolyte disorders, relieves metabolic acidosis and has anti-inflammatory, antiseptic and antispasmodic effect on the intestine and relieves symptoms of dehydration faster than “Rehydron” in children with acute intestinal infection.

Key words: children, acute intestinal infections, dehydration, treatment, Gastrolit, Rehydron.

For citation: Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical and laboratory efficacy of hypoosmolar solution for oral rehydration in children with intestinal infections. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 55–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-55-61

Острые кишечные инфекции занимают второе место в структуре инфекционных болезней у детей. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации достигает 546 на 100 тыс. населения, а в ряде территорий России — более 2000 на 100 тыс. населения [1, 2]. В Астраханской области средняя заболеваемость острыми кишечными инфекциями у детей младше 14 лет в последние годы составляла $2667 \pm 277,3$ на 100 тыс., а в возрасте младше 6 лет — $2643 \pm 138,5$ на 100 тыс. детей этих возрастных групп.

© Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., 2020

Адрес для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4066-2431

e-mail: olgakim@mail.ru

Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7764-0995,

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Клиническая картина острой кишечной инфекции складывается из симптомов поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтерит, гастроэнтерит, энтероколит, колит), признаков общей интоксикации, свойственных острому инфекционному заболеванию, и развивающегося обезвоживания. Острые кишечные инфекции имеют циклическое течение и различаются по степени тяжести. Критериями тяжести служат выраженность интоксикации, степень обезвоживания, величина артериального давления, пульс, частота стула, изменения периферической крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы) [3, 4].

В связи с полиэтиологичностью диарейного синдрома, трудностями идентификации возбудителей и недостаточной эффективностью этиотропной терапии особое значение приобретает патогенетическое лечение острой кишечной инфекции, направ-

ленное на профилактику или ликвидацию обезвоживания [5, 6].

Важным достижением в борьбе с острыми диарейными заболеваниями является создание упрощенной схемы лечения, позволяющей достигать быстрого положительного эффекта по ликвидации обезвоживания организма путем выпаивания (первичная регидратация и поддерживающая терапия). К преимуществам перорального введения растворов относятся возможность его осуществления в любых условиях (на дому, при транспортировке больного в стационар, в полевых условиях), отсутствие осложнений и возможности парентерального заражения рядом инфекций при внутривенном введении растворов [7–9].

Показаниями к пероральной регидратации служат острые кишечные инфекции, сопровождающиеся водянистым стулом, компенсированным или субкомпенсированным обезвоживанием (дегидратация I–II степени). При выпаивании используют глюкозо-солевые растворы, близкие по своему составу к плазме крови, способствующие всасыванию натрия и калия через слизистую оболочку тонкой кишки и восстановлению электролитного баланса [10–12].

В настоящее время для пероральной регидратации у детей используются растворы со сниженной осмолярностью (220–245 мОсм/л; «Гастролит», «Нумана электролит», «Регидрон Био», «Гидровит» и др.), которые способствуют улучшению всасывания воды и электролитов, быстрому восстановлению электролитного баланса, снижают риск развития гипернатриемии, обладают пробиотической активностью [13]. При выборе раствора для пероральной регидратации необходимо учитывать ограничения по их использованию у детей. Так, «Регидрон Био», «Хумана электролит со вкусом банана» не рекомендуется применять у детей младше 3 лет; с рождения можно применять «Хумана электролит с фенхелем», «БиоГая ОРС», «Гидровит», «Гастролит с экстрактом ромашки» [14].

Цель исследования: установить клинико-лабораторную эффективность пероральной регидратации у детей, больных острой кишечной инфекцией с синдромом обезвоживания I–II степени, растворами «Гастролит с экстрактом ромашки» и «Регидрон».

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в 2 группах (1-я группа — основная, 2-я группа — сравнения) больных со среднетяжелыми формами острой кишечной инфекции с дегидратацией I и II степени, лечившихся в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани. Возраст детей — от 3 мес до 7 лет. Распределение пациентов на группы проводилось случайным образом. Группы больных были сопоставимы для статистической обработки по основным характеристикам:

полу, возрасту, тяжести заболевания (среднетяжелые формы), типу диареи, преморбидному фону. Из 403 больных, вошедших в исследование, в основную группу включены 215 (53,3%) детей (в том числе в возрасте до 1 года 110 (51%); 2–3 года — 70 (33%); 4–7 лет — 35 (16%) от общего числа больных основной группы), а в группу сравнения — 188 (46,7%) детей (в том числе в возрасте до 1 года 95 (50%); 2–3 года — 65 (35%); 4–7 лет — 28 (15%) от общего числа больных группы сравнения). Дегидратация I степени имела у 163 (76%) пациентов основной группы и 149 (79%) в группе сравнения, дегидратация II степени — соответственно у 52 (24%) и у 39 (21%) от числа больных этих групп. Выпаивание детей основной группы проводилось раствором «Гастролит с экстрактом ромашки», в группе сравнения — «Регидрон».

«Гастролит с экстрактом ромашки» содержит натрия хлорида 1,75 г, калия хлорида 1,5 г, натрия гидрокарбоната 2,5 г, глюкозы 14,5 г, экстракта ромашки лекарственной 0,5 г. Осмолярность раствора 240 ммоль/л. Применяется у детей с возраста 1 мес для купирования дегидратации или предупреждения ее развития при кишечных инфекциях.

Осмолярность «Регидрона» составляет 282 мОсм/л, а приготовленного раствора — 260 мОсм/л, он имеет pH 8,2 (щелочной раствор), что меньше осмолярности «классических» пероральных регидратационных солей (311 мОсм/л) и сопоставимо с осмолярностью пероральных регидратационных солей (245 мОсм/л), рекомендуемых ВОЗ.

Базисная терапия при поступлении больного в стационар включала диету с уменьшением объема пищи на 30%, с постепенным восстановлением объема питания на 4–5-й день, ферментотерапию, жаропонижающие, противорвотные средства, спазмолитики, энтеросорбенты (по показаниям). Антибактериальные препараты назначали при инвазивном типе диареи. При диарее «осмотического» типа проводили только базисную терапию. Необходимый объем жидкости для первого и второго этапа регидратации у больных 1-й и 2-й групп рассчитывали в соответствии с инструкцией производителя растворов «Гастролит» и «Регидрон».

Всем больным проводили общеклинические и биохимические исследования в соответствии со стандартами оказания помощи детям с острой кишечной инфекцией. Для установления этиологического фактора острой кишечной инфекции использовались бактериологический метод, определение антигена ротавируса в кале методом реакции латекс-агглютинации, исследование кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), серологический метод (реакция пассивной гемагглютинации) с дизентерийным и сальмонеллезным диагностикумами. Этиологическая причина заболевания установлена у 175 (43%) из 403 детей. В этиологической структуре уточненных острых

кишечных инфекций вирусные диареи составляли 113 (65%), в том числе ротавирусные 98 (56%), вызванные вирусом Норфолк 15 (9%), шигеллами — 8 (4%), сальмонеллами — 5 (3%), эшерихиями — 3 (2%), условно-патогенными бактериями — 46 (26%). Доля острых кишечных инфекций неуточненной этиологии составляла 57% (228).

Исследование кала для изучения микробного пейзажа проведено бактериологическим методом у 35 (16%) больных 1-й группы и у 30 (16%) 2-й группы. У 65 (30%) и 54 (28%) больных этих групп соответственно исследовали содержание углеводов в кале (проба Бенедикта) и pH кала (до начала лечения и после его окончания) с целью выявления лактазной недостаточности. В норме углеводы в кале отсутствуют; исключение составляют дети первого года жизни, у которых наличие углеводов в количестве до 0,25 мг считается нормальным. В норме pH кала составляет 5,5 и выше. При лактазной недостаточности pH кала снижается, а содержание углеводов увеличивается [15].

Степень дегидратации оценивали с использованием клинической шкалы дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов — дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов — легкая дегидратация, 5–8 баллов — дегидратация средней и тяжелой степени.

Подтверждением диагноза бактериальных острых кишечных инфекций служили положительные результаты бактериологического исследования кала. При отрицательных данных бактериологического исследования верификация возбудителя основывалась на положительных результатах ПЦР копрофильтрата — скрининг бактериальных и вирусных возбудителей острых кишечных инфекций в кале; реакции пассивной гемагглютинации — определения специфических антител в парных сыворотках крови.

Подтверждением диагноза вирусных диарей служили положительные результаты определения антигенов ротавирусов в кале и ПЦР копрофильтрата. Подтверждением диагноза кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, служило обнаружение их в концентрации 10⁶ в 1 г кала и более при отрицательных результатах бактериологического и серологического исследований на патогенную группу возбудителей острых кишечных инфекций. В исследование не включали пациентов с микст-инфекцией (вирусно-вирусной, вирусно-бактериальной, бактериально-бактериальной).

Этическая экспертиза. Заключение этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Stat.Soft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей в двух группах

исследования выполнено с применением дисперсионного анализа ANOVA, качественных показателей — с помощью критерия χ -квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У 161 (40%) ребенка выявлен отягощенный преморбидный фон (гипотрофия, рахит, перинатальная энцефалопатия, наличие кишечной инфекции или частых ОРВИ в анамнезе). Из 205 детей в возрасте до 1 года, 19 (9%) находились на грудном, 71 (35%) на смешанном и 115 (56%) на искусственном вскармливании. Начало заболевания с частого водянистого стула отмечалось у 328 (81%) детей. У 75 (18%) пациентов испражнения были кашицеобразными с патологическими примесями: слизь, зелень, редко прожилки крови. Рвота имела место у 301 (74%) больного, причем у 223 (74%) из 301 была многократной, обильной. Клиническая симптоматика кишечной инфекции у 246 (61%) больных соответствовала «осмотическому» типу диареи, у 82 (20%) секреторному, а у 75 (19%) пациентов свидетельствовала о инвазивном типе диареи. Клиническая симптоматика обезвоживания I степени отмечалась у 312 (77%), II степени у 91 (23%) больного (табл. 1). Госпитализированы в течение 1-х суток заболевания 239 (59%), в течение 2-х суток — 126 (31%), в течение 2-х суток от начала болезни — 38 (10%) пациентов. Основным результатом исследования считали купирование обезвоживания у пациентов обеих групп. Дополнительными результатами являлись продолжительность основных симптомов острой кишечной инфекции (лихорадка, интоксикация, боли в животе, рвота и др.; табл. 2). Однотипность критериев оценки в основной группе и группе сравнения исключала их разночтение при конечном анализе результатов.

Независимо от типа диареи в сравниваемых группах больных не выявлено достоверных различий по основным клиническим симптомам острой кишечной инфекции, хотя можно отметить меньшую их продолжительность у больных, получавших пероральную регидратацию гипосмолярным раствором (см. табл. 2). Статистически значимые различия установлены по длительности рвоты и болей в животе, которые у пациентов группы сравнения сохранялись более продолжительное время, чем в основной группе ($p < 0,01$). Симптомы дегидратации (сухость кожных покровов и слизистых оболочек, снижение тургора тканей) быстрее купировались у больных основной группы ($p < 0,001$). В остром периоде болезни концентрация натрия в плазме крови была в среднем $131,5 \pm 8,6$ ммоль/л; глюкозы — $4,3 \pm 1,6$ ммоль/л, мочевины — $3,1 \pm 1,8$ ммоль/л; осмолярность составляла $278,6 \pm 11,2$ мосм/л, что соответствовало показателям изотонического типа обезвоживания. Нарушения кислотно-щелочного равновесия характеризовались pH $7,36 \pm 0,11$, отсутствием дефицита оснований,

Таблица 1. Характеристика основных симптомов острой кишечной инфекции у детей до начала лечения
Table 1. Characteristics of the main symptoms of acute intestinal infections in children before treatment

Симптом болезни	1-я группа (основная; n=215)	2-я группа (сравнения; n=188)	p
Лихорадка, абс. (%)			
до 38 °С	158 (73)	134 (71)	0,958
выше 38 °С	57 (27)	54 (29)	0,995
Рвота, абс. (%)	156 (72)	145 (77)	0,987
Частота стула до лечения, абс. (%)			
5–10 раз	116 (54)	106 (56)	0,989
больше 10 раз	99 (46)	82 (44)	0,969
Характер стула, абс. (%)			
водянистый	173 (80)	155 (82)	0,978
кашицеобразный	42 (20)	33 (18)	0,935
Наличие примесей в стуле, абс. (%)			
слизь	34 (16)	24 (13)	0,962
кровь	8 (4)	9 (5)	0,765
Степень обезвоживания, абс. (%)			
I	163 (76)	149 (79)	0,981
II	52 (24)	39 (20)	0,980

Примечание. p – значимость качественных показателей при df = 1. Частота симптомов болезни приведена от числа больных основной группы (n=215) и группы сравнения (n=188).

Таблица 2. Динамика основных симптомов острой кишечной инфекции у детей, находившихся на разных терапевтических режимах выпаивания (получавших растворы «Гастролит» или «Регидрон»)

Table 2. The dynamics of the main symptoms of acute intestinal infections children who were on different therapeutic regimens watering (receiving «Gastrolit» or «Regidron»)

Параметр	1-я группа (основная; n=215)	2-я группа (сравнения; n=188)	p
Продолжительность симптома, сут			
лихорадка	2,4±0,6	3,2±0,4	0,974
интоксикация	2,9±0,3	3,4±0,6	0,804
рвота	1,8±0,4	3,1±0,3	0,010
боли в животе	1,5±0,2	2,6±0,4	0,010
метеоризм	2,1±0,3	2,8±0,5	0,987
диарея	3,4±0,8	4,5±1,1	0,802
дегидратация (сухость кожных покровов, слизистых оболочек, снижение тургора тканей)	1,3±0,2	2,8±0,4	0,001
нормализация КЩР	2,2±0,4	2,9±0,6	0,800
нормализация электролитного баланса	1,8±0,9	2,3±1,1	0,998
Наличие лактазной недостаточности (n=119), абс. (%)			
до лечения	41 (34)	36 (30)	0,805
после окончания лечения	37 (31)	33 (28)	0,798
Наличие дисбиоза кишечника (n=65), абс. (%)			
до лечения	31 (47)	27 (41)	0,802
после окончания лечения	26 (40)	24 (37)	0,800
Продолжительность стационарного лечения, сут	5,3±0,7	6,2 ±1,5	0,732

парциальным давлением CO_2 $34,5 \pm 2,1$ мм рт.ст., что соответствовало состоянию компенсированного метаболического ацидоза. Нормализация показателей кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса наступала быстрее в основной группе больных (различия статистически незначимы).

Дисбиоз кишечника до начала лечения установлен у 58 (89%) из 65 обследованных детей. Снижение количества бифидобактерий и лактобацилл до 10^7 – 10^8 имелось у 41 (70%), кишечной палочки до 10^6 – у 25 (43%), рост условно-патогенных бактерий (не более 2 видов) в разведениях 10^2 – 10^3 – у 19 (32%). Выраженность нарушений микрофлоры кишечника при повторном исследовании (5–7-е сутки от начала лечения) в сравниваемых группах снижалась, но достоверные различия не были выявлены. Установленные изменения состава микрофлоры кишечника у большинства больных соответствовали критериям дисбактериоза I степени. Определение содержания углеводов и pH кала было выполнено у 119 (29%) больных, в том числе у 65 (55%) пациентов основной группы и у 54 (45%) группы сравнения. Установлено наличие углеводов до начала лечения у 83 (69%) из 119 пациентов (в среднем $0,9 \pm 0,2$ мг), снижение pH кала до $3,9 \pm 0,5$ и отсутствие достоверного снижения этих показателей при исследовании в динамике (5–7-е сутки; см. табл. 2). Это свидетельствовало о вторичной лактазной недостаточности как следствии кишечной инфекции.

Средняя продолжительность стационарного лечения при использовании гипоосмолярного раствора составила $5,3 \pm 0,7$ сут, при применении раствора «Регидрон» – $6,2 \pm 1,5$ сут.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что при всем многообразии рекомендуемых растворов и схем пероральной регидратации у детей с острой кишечной инфекцией их отличия друг от друга заключаются в вариативности используемых растворов и оценках эффективности лечения. Патфизиологические механизмы развития диарей различны. При секреторной диарее увеличивается секреция воды и электролитов в просвет кишечника и уменьшается их всасывание как следствие активации аденилатциклазы под воздействием бактериального токсина. При осмотическом типе диареи, характерном для острой кишечной инфекции вирусной этиологии, вследствие лактазной недостаточности нерасщепленные углеводы накапливаются в просвете кишечника и, обладая высокой осмотической активностью, препятствуют всасыванию воды. «Инвазивный» тип диареи сопровождается накоплением осмотически активных продуктов воспаления, что приводит к нарушению пищеварения и всасывания, усилению секреции воды и электролитов в просвет кишечника и задержке их реабсорбции за счет простагландинов [4, 6, 13].

Обобщающие сведения о результатах применения пероральной регидратации у детей различными глюкозо-солевыми растворами представлены в ряде публикаций [16–19]. Авторы этих работ рекомендуют различные гипоосмолярные растворы, в том числе БАДы, содержащие *Lactobacillus rhamnosus* GG, отмечая их более высокую эффективность по сравнению с регидратацией изоосмолярными растворами при осмотическом типе диарей.

Л.Н. Мазанкова и соавт. (2005, 2012) [8, 16] установили достоверное сокращение продолжительности рвоты, диареи, купирование симптомов дегидратации к концу 1-х суток у 75% больных, нормализацию кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса у 90% больных и уменьшение продолжительности лечения в 1,5 раза у 90% больных, получавших при выпаивании гипоосмолярный раствор («Хумана электролит с фенхелем», «ОРС-200»), в отличие от группы сравнения.

Результаты исследований А.А. Новокшнова (2015) [13], М.К. Бехтерева и соавт. (2017) [14], В.Ф. Учайкина и соавт. (2015) [17] свидетельствуют об эффективности раствора «Регидрон Био» при секреторных и осмотических диареях. Использование раствора «Регидрон Био» приводило к быстрому купированию симптомов дегидратации, интоксикации, абдоминальных болей, явлений метеоризма, нормализации стула, количества лактобактерий и энтерококков в кишечнике, но не влияло на уровень анаэробов и кишечной палочки.

Уменьшение продолжительности диареи при ротавирусной инфекции получено в многоцентровом исследовании по оценке эффективности перорального раствора с *Lactobacillus* GG у детей [18]. Комбинированная терапия острой кишечной инфекции у детей гипоосмолярным раствором для пероральной регидратации («БиоГая ОРС») с пробиотиком по данным А.В. Горелова и соавт. (2018) [4], Т.А. Руженцевой (2018), является перспективным методом лечения острых диарей любой этиологии [19].

Ввиду различий патогенеза инвазивных, секреторных, осмотических и смешанных типов диарей весьма проблематично, что регидратационный раствор в чистом виде может способствовать нормализации стула. Вероятно, этот эффект достигается за счет дополнительных включений в состав раствора «Регидрон Био» мальтодекстрина и *Lactobacillus rhamnosus* GG, в раствор «БиоГая ОРС» – цинка и пробиотика, в раствор «Гастролит» – экстракта ромашки, влияющих на эффективность лечения.

В нашем исследовании использование гипоосмолярного раствора «Гастролит с экстрактом ромашки» и изоосмолярного раствора «Регидрон» позволило установить достоверные отличия в сравниваемых группах по продолжительности рвоты, болей в животе ($p < 0,01$) и симптомов обезвоживания

($p < 0,001$). При снижении количества бифидобактерий и лактобацилл, установленных в исследовании, в тонкой кишке развиваются метаболические нарушения, проявляющиеся дефектом всасывания моно- и дисахаридов, в том числе лактазы. В конечном счете это может приводить к развитию вторичной лактазной недостаточности, поддерживающей диарейный синдром при кишечных инфекциях и влияющей на продолжительность нормализации стула.

Заключение

Применение при кишечных инфекциях для пероральной регидратации гипоосмолярного глюкозо-солевого раствора «Гастролит с экстрактом ромашки»

по сравнению с раствором «Регидрон» способствует более быстрому купированию симптомов дегидратации, оказывает спазмолитическое действие на кишечник, уменьшает продолжительность рвоты ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Проведенное исследование демонстрирует необходимость расширения средств пероральной регидратации, позволяющих в более короткие сроки купировать синдром обезвоживания. С патогенетической точки зрения гипоосмолярным раствором, содержащим в своем составе дополнительные компоненты (пробиотики, цинк, ромашку и др.), следует отдавать предпочтение при проведении пероральной регидратации, учитывая лечебное действие этих включений, влияющих на результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Миндлина А.Я. Заболеваемость кишечными инфекциями в России. Вестник РАМН 2010; 11: 30–33. [Mindlina A.Ya. The Incidence of intestinal infections in Russia. Vestnik RAMN 2010; 11: 30–33. (in Russ.)] DOI:10.15690/vramn710
- Здравоохранение в России. Стат. сб. Росстат. М., 2017; 174. [Health in Russia. Stat.sb. Rosstat. Moscow, 2017; 174. (in Russ.)]
- Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Сугян Н.Г., Шапошников Л.И. Ротавирусная инфекция у детей: особенности течения и терапии. Метод. рекомендации для врачей. М., 2012; 32. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Sugyan N.G., Shaposhnikova L.I. Rotavirus infection in children: features of the course and therapy. Guidelines for doctors. Moscow, 2012; 32. (in Russ.)]
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцева Т.А., Попова Р.В. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2018; 40. [Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Ruzhentseva T.A., Popova R.V. Pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children. Manual for doctors. Moscow, 2018; 40. (in Russ.)]
- Захаренко С.М. Пероральная регидратационная терапия при острых кишечных инфекциях. Журнал инфектологии 2009; 1: (2–3): 58–63. [Zakharenko S.M. Oral rehydration therapy for acute intestinal infections. Zhurnal infekologii 2009; 1: (2–3): 58–63. (in Russ.)]
- Буркин А.В., Буркин В.С., Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Оральная регидратация острых диарейных заболеваний, включая холеру, у взрослых и детей. Астрахань: Астрахан. гос. мед. акад., 2015; 282. [Burkin A.V., Burkin V.S., Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Oral rehydration of acute diarrheal diseases, including cholera, in adults and children. Astrakhan: Astrakhan. gos. med. akad., 2015; 282. (in Russ.)]
- Ruxin J.N. Magic bullet: the history of oral rehydration therapy. Medical History 1994; 38 (4): 363–397.
- Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Павлова А.А., Бегиашвили Л.В. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. Детские инфекции 2012; 2: 43–47. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Pavlova A.A., Begiashvili L.V. Improvement of pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children. Detskie infektsii 2012; 2: 43–47. (in Russ.)] DOI:10.22627/2072-8107-2012-2-50
- Гуарино А., Ловекцио А., Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Израилбекова И.Б. Тактика ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе: внедрение международных рекомендаций в практику педиатра. Русский медицинский журнал 2014; 21: 1483–1488. <https://www.rmj.ru/articles/pediatriciia> [Guarino A., LoVecchio A., Zakharova I.N., Sukan N.G., Izrailbekova I.B. Management of children with acute gastroenteritis in the prehospital phase: implementation of international recommendations for pediatricians practice. Russkii meditsinskii zhurnal 2014; 21: 1483–1488. (in Russ.)]
- Alam N.H., Yunus M., Faruque A.S., Gyr N., Sattar S., Parvin S. et al. Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrhea disease with reduced osmolarity oral rehydration solution. JAMA 2006; 296: 567–573. DOI: 10.1001/jama.296.5.567
- Новокишинов А.А. Пероральная регидратационная терапия при кишечных инфекциях у детей – новые стандарты состава солевых растворов. Детские инфекции 2010; 9 (4): 57–61. [Novokishonov A.A. Oral rehydration therapy for intestinal infections in children – new standards for the composition of salt solutions. Detskie infektsii 2010; 9 (4): 57–61. (in Russ.)]
- Kimberly P. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. Int J Emerg Med 2011; 4: 58. DOI: 10.1002/14651858.CD002847
- Новокишинов А.А. Пероральная регидратационная терапия кишечных инфекций у детей, какой раствор выбрать. Детские инфекции 2015; 2: 40–43. DOI:10.22627/2072-8107-2015-14-2 [Novokishonov A.A. Oral rehydration therapy of intestinal infections in children, which solution to choose. Detskie infektsii 2015; 2: 40–43. (in Russ.)]
- Бехтерева М.К., Раздьяконова И.В., Семенова С.Г., Иванова В.В. Регидратационная терапия – основа лечения острых кишечных инфекций у детей. Медицинский совет 2017; 4: 11–15. [Bekhtereva M.K., Razdyakonova I.V., Semenova S.G., Ivanova V.V. Rehydration therapy is the mainstay of treatment of acute intestinal infections in children. Meditsinskij sovet 2017; 4: 11–15. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4
- Шрайнер Е.В., Денисов М.Ю. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы. Вестник НГУ «Биология, клиническая медицина» 2009; 7 (4): 157–166. [Schreiner E.V., Denisov M.Yu. Lactase deficiency in children: the current state of the problem. Vestnik NGU «Biologiya, klinicheskaya meditsina» 2009; 7 (4): 157–166. (in Russ.)]
- Мазанкова Л.Н., Мухина Ю.Г., Шеянов Г.Г., Каротам П.А. Клинико-патогенетические аспекты применения раствора для оральной регидратации (ОРС-200) при острых кишечных инфекциях у детей. Вопросы современной педиатрии 2005; 4 (1): 20–24. [Mazankova L.N., Mukhina Yu.G., Sheyanov G.G., Karotam P.A. Clinical and pathogenetic aspects of oral rehydration solution (ORS-200)

in acute intestinal infections in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* (Current pediatrics) 2005; 4 (1): 20–24. (in Russ.)]

17. Учайкин В.Ф., Новокшионов А.А. Клиническая эффективность применения гипоосмолярного перорального раствора с *Lactobacillus* GG для регидратации при кишечных инфекциях у детей. *Детские инфекции* 2015; 1: 24–25. [Uchaykin V.F., Novokshonov A.A. Clinical efficacy of hyposmolar oral solution with *Lactobacillus* GG for rehydration in intestinal infections in children. *Detskie infektsii* 2015; 1: 24–25. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-20-26
18. De Marco G., Guarino A., Passariello A., Manguso F. Многоцентровое исследование применения *Lactobacillus* GG с пероральным раствором для регидратации у детей с острой диареей. Department of Paediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy, 2010. <http://medstrana.com/articles/682>. (in Russ.)]

com/articles/682. [De Marco G., Guarino A., Passariello A., Manguso F. A multicenter trial of *Lactobacillus* GG to oral rehydration solution for children with acute diarrhea. Department of Paediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy, 2010. <http://medstrana.com/articles/682>. (in Russ.)].

19. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Попова Р.В., Нурибеков С.А., Горелов А.В. Оптимизация патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей: результаты рандомизированного исследования. *Инфекционные болезни* 2018; 16 (2): 70–76. [Rozhentsova T.A., Ploskireva A.A., Popova R.V., Nurbekov S.A., Gorelov A.V. Optimization of pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: results of a randomized trial. *Infektsionnye bolezni* 2018; 16 (2): 70–76. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-70-76

Поступила: 07.06.19

Received on: 2019.06.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Связь между изменениями артериального давления и морфофункциональной перестройкой сердца у юных атлетов

Л.А. Балыкова¹, А.С. Глотов², С.А. Ивянский¹, А.А. Широкова¹, О.М. Солдатов³,
И.А. Гришуткина¹, К.А. Варлашина¹, А.В. Краснополянская¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ Республики Мордовия «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия

The correlation of blood pressure changes and cardiac morpho-functional restructuring in young athletes

L.A. Balykova¹, A.S. Glotov², S.A. Ivyansky¹, A.A. Shirokova¹, O.M. Soldatov³, I.A. Grishutkina¹,
K.A. Varlashina¹, A.V. Krasnopolskaya¹

¹Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia

Вследствие неуклонного роста числа детей, занимающихся спортом, сохраняет актуальность изучение характера и выраженности изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертонии и гипертрофии миокарда левого желудочка у молодых спортсменов.

Цель исследования. С учетом патогенетической взаимосвязи и генетической детерминированности изучение частоты и характера артериальной гипертонии и ее ассоциаций с признаками ремоделирования сердечно-сосудистой системы у юных атлетов.

Характеристика детей и методы. Обследованы 80 юных спортсменов (в том числе 42 мальчика, средний возраст $14,5 \pm 1,54$ года), разделенных на 4 группы в зависимости от вида спорта (1 – циклические, 2 – игровые, 3 – сложно-координационные, 4 – силовые). Использованы следующие методы исследования: «офисное» (т.е. на приеме у врача) измерение артериального давления, электрокардиография, эхокардиография, цветовое доплеровское сканирование сосудов шеи, суточное мониторирование артериального давления, велоэргометрия, генетическое тестирование с применением оригинальной панели, включающей 448 маркеров.

Результаты. Повышение артериального давления в покое выявлено у 2,5% детей, занятых силовыми видами спорта, недостаточное снижение в ночные часы – у 16,3% и избыточная реакция артериального давления на дозированную физическую нагрузку – у 25%. Эти изменения коррелировали с признаками спортивного ремоделирования, в частности с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка, которая диагностирована у 7–12,5% спортсменов. По результатам генетического тестирования выраженный полиморфизм в гене NO-синтазы по трем локусам (rs10918594, rs12143842, rs16847548) был ассоциирован с перестройкой сердечно-сосудистой системы у 45% атлетов.

Заключение. От 7,5 до 25% юных спортсменов, особенно привлеченных к занятиям сложно-координационными и силовыми видами спорта, демонстрируют нарушение циркадного профиля артериального давления и избыточную реакцию на физическую нагрузку. Эти изменения ассоциированы с выраженностью спортивного ремоделирования и определяются генетической предрасположенностью.

Ключевые слова: дети, спортсмены, физическая нагрузка, артериальное давление, ремоделирование миокарда, NO-синтаза, генетическое тестирование.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Глотов А.С., Ивянский С.А., Широкова А.А., Солдатов О.М., Гришуткина И.А., Варлашина К.А., Краснополянская А.В. Связь между изменениями артериального давления и морфофункциональной перестройкой сердца у юных атлетов. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 62–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-62-70

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Балыкова Лариса Александровна – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, дир., зав. кафедрой педиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-2290-0013

e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Ивянский Станислав Александрович – к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-0087-4421

Широкова Анастасия Александровна – асс. кафедры педиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0001-7765-924X

Гришуткина Ирина Александровна – студентка VI курса Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Варлашина Кристина Александровна – асп. кафедры педиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-8315-6371

Краснополянская Анна Валерьевна – асс. кафедры педиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-3990-9353

430005 Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Глотов Андрей Сергеевич – д.б.н., ст. науч. сотр. НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, ORCID: 0000-0002-7465-4504

199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Солдатов Олег Михайлович – к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1027-3793

430032 Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15

A steady increase in the number of young sportsmen predetermines the relevance of studying the nature and severity of cardiovascular system remodeling in young athletes, including the development of arterial hypertension (AH) and left ventricular myocardial hypertrophy (LVHM).

Objective. To study the prevalence and nature of arterial hypertension (AH) and its associations with signs of cardiovascular remodeling in young athletes taking into account pathogenetic relationship and genetic determination.

Characteristics of children and methods. The study included 80 young athletes (including 42 boys, average age $14,5 \pm 1,54$ years), divided into 4 groups depending on the kind of sports (1 – cyclic, 2 – game, 3 – complex coordination, 4 – power). We used the following research methods: “office” (i.e. during visit to the doctor) measurement of blood pressure, electrocardiography, echocardiography, color Doppler scanning of the neck vessels, daily monitoring of blood pressure, bicycle ergometry, genetic testing using the original panel with 448 markers.

Results. An increase in blood pressure at rest was detected in 2,5% of children engaged in power sports, an insufficient decrease at night – in 16,3% of children, and an excessive reaction of blood pressure to dosed physical activity – in 25% of children. These changes correlated with signs of sports remodeling, in particular with the formation of left ventricular myocardial hypertrophy, which was diagnosed in 7–12,5% of athletes. According to the results of genetic testing, pronounced polymorphism in the NO synthase gene at three loci (rs10918594, rs12143842, rs16847548) was associated with a reorganization of the cardiovascular system in 45% of athletes.

Conclusion. Violation of the circadian profile of blood pressure and excessive reaction to physical activity demonstrate 7,5–25% of young athletes, especially those involved in complex coordination and power sports. These changes were associated with the severity of sports remodeling and determined by a genetic predisposition.

Key words: children, athletes, physical activity, blood pressure, myocardial remodeling, NO synthase, genetic testing.

For citation: Balykova L.A., Glotov A.S., Ivjansky S.A., Shirokova A.A., Soldatov O.M., Grishutkina I.A., Varlashina K.A., Krasnopolskaya A.V. The association between blood pressure changes and cardiac remodeling in young athletes. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(2): 63–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–63–70

В связи с активно реализуемым в рамках национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» курсом на активное привлечение граждан к здоровому образу жизни и занятиям физической культурой и спортом существенно возрастают требования к медицинскому сопровождению тренировочного и соревновательного процесса. В этом плане не теряет своего значения определение пределов допустимого физиологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы и нормативов реакции гемодинамики – частоты сердечных сокращений и артериального давления на физическую нагрузку у спортсменов различного возраста и специализации. Особенно актуальной представляется эта задача применительно к спортсменам моложе 18 лет, поскольку избыточный подъем артериального давления в ответ на физическую нагрузку рассматривается у молодых атлетов, с одной стороны, как признак патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы («патологического спортивного сердца») [1], а с другой – как начальный этап формирования артериальной гипертензии в дальнейшей жизни [2].

При этом повышение артериального давления в ходе тренировочного процесса часто происходит одновременно с изменением морфологии сердечной мышцы и формированием гипертрофии миокарда левого желудочка [3, 4], физиологические границы которой у юных атлетов также точно не определены. Гипертрофия миокарда левого желудочка может быть и следствием поражения сердца как органа-мишени в ходе артериальной гипертензии, и причиной повышения жесткости миокарда, сосудистой стенки и повышения артериального давления в условиях спортивного ремоделирования [5]. В любом случае выраженная патологическая гипертрофия миокарда левого желудочка служит одной из причин внезапной сердечной смерти в спорте [6], поэтому ее раннее выявление

и установление взаимосвязи с уровнем артериального давления несомненно важно для молодых атлетов, особенно занятых в игровых, силовых видах спорта и единоборствах, в которых высока концентрация других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, например избыточной массы тела [6].

Кроме того, несомненно важным и во многом определяющим фактором риска формирования многих сердечно-сосудистых заболеваний является генетическая предрасположенность. Генетическая природа установлена для 82–96% случаев гипертрофической кардиомиопатии и в абсолютном большинстве связана с мутацией в гене миозина [7]. В то же время существуют и нетяжелые формы болезни, обусловленные мутациями в других генах. Перечень генов, ответственных за развитие артериальной гипертензии, также достаточно велик (ген ангиотензина, ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы и др.). Однако взаимосвязь между основными генотипическими и морфофункциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы, определяющими формирование артериальной гипертензии и ассоциированных с ней состояний, у юных атлетов не определена. В связи с этим целью настоящей работы было изучение распространенности и факторов риска развития артериальной гипертензии, а также ее ассоциаций с признаками ремоделирования сердечно-сосудистой системы у юных атлетов Республики Мордовия.

Характеристика детей и методы исследования

С одобрения локального этического комитета при Мордовском государственном университете им. Н.П. Огарева (протокол №40 от 17.06.16) на базе Детской республиканской клинической больницы Республики Мордовия в рамках гранта РФФИ Рег. № 18-415-130008 Персонифицированный подход

к медицинскому сопровождению спортивной деятельности молодых атлетов Республики Мордовия на основе составления их «генетического паспорта» здоровья и прогнозирования риска развития кардиоваскулярных осложнений и разработки новых критериев диагностики и профилактики стресс-индуцированных кардиопатий проведено клиническое исследование, в которое включены 80 подростков (из них 42 мальчика, средний возраст $14,5 \pm 1,54$ года, длительность занятий спортом $5,5 \pm 1,7$ года), регулярно занимающихся в спортивных секциях (футбол, лыжные гонки, биатлон, шорт-трек, тяжелая атлетика и др.). Критериями включения в исследование были возраст 12–16 лет, отсутствие острых заболеваний, отсутствие ранее диагностированных артериальной гипертонии и ожирения (индекс массы тела не более 99-го перцентиля для данного пола и возраста), длительность регулярных тренировок не менее 4 лет, интенсивность — не менее 8–9 ч в неделю.

Все обследуемые были условно разделены на 4 группы по видам спорта: 1-я — циклические (20 человек), 2-я — игровые (22 человека), 3-я — сложно-координационные (17 человек), 4-я — силовые (21 человек). Характеристика спортсменов исследуемых групп приведена в табл. 1. Группу сравнения составили практически здоровые по результатам диспансеризации 40 детей, проходивших обследование с целью записи в спортивные секции.

Группы были сопоставимы по половозрастному составу и антропометрическим данным с тенденцией к более старшему возрасту и более низким значениям индекса массы тела у детей 1-й группы по сравнению с 4-й, однако для всех спортсменов индекс массы тела укладывался в границы $\pm 2SD$ для данного пола и возраста. Комплексное обследование включало определение ряда биохимических параметров (в том числе миокардиальной фракции креатинфосфокиназы — МВ-КФК — как маркера повреждения миокарда) на автоматическом анализаторе Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием стандартного набора диагностикумов, «офисное» (т.е. на приеме у врача) измерение артериального давления, электрокардиографию в 12 общепринятых отведениях с подсчетом скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Базетта, эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Toshiba Applio с цветовым

доплеровским картированием, определением массы миокарда левого желудочка и расчетом индекса массы миокарда левого желудочка по отношению к росту в степени 2,7, а также определением показателя диастолической функции левого желудочка (отношение E/A , где E — максимальная скорость кровотока во время раннего диастолического наполнения, A — максимальная скорость потока в систолу предсердий), цветового доплеровского сканирования сосудов шеи с определением толщины комплекса интима-медиа правой общей сонной артерии, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) по стандартной [8] методике (на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-04 АД»), а также велоэргометрию по протоколу Bruce с определением уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений на каждой ступени нагрузки.

Согласно действующим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертонии у детей и подростков артериальную гипертонию диагностировали в случае систолического и/или диастолического артериального давления (САД и/или ДАД) при общепринятом измерении выше 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста, а гипертрофию миокарда левого желудочка — по значениям индекса массы миокарда левого желудочка $\geq 47,58$ г/м^{2,7} для мальчиков и $\geq 44,38$ г/м^{2,7} для девочек (99-й перцентиль кривой популяционного распределения). Электрокардиограмму (ЭКГ) оценивали согласно Международным рекомендациям по интерпретации ЭКГ у атлетов от 2017 г. [9].

Генетическое тестирование выполнено 20 спортсменам. Обработка результатов секвенирования и генерация клинически значимых первичных данных проведена по уникальной биоинформатической методике [10]. Использованы следующие методы: аннотирование и «фильтрация» вариантов, функциональная аннотация выявленных замен с помощью ресурсов Polyphen2 и SIFT. Анализ данных таргетного секвенирования, полученных с использованием платформы IonTorrent, проводился оригинально с коррекцией выравнивания в регионах известных вставок-выпадения, а также с перекалибровкой качества оснований. В работе впервые использована оригинальная панель, включающая 448 маркеров генетической предрасположенности.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика спортсменов исследуемых групп
Table 1. Clinical and demographic characteristics of athletes of the studied groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Контрольная группа
Пол (мужской/женский)	11/9	13/9	9/8	11/10	22/18
Возраст, годы	$15,3 \pm 1,32$	$14,5 \pm 1,3$	$15,1 \pm 1,2$	$13,2 \pm 1,2$	$13,8 \pm 2,1$
ИМТ, кг/м ²	$22,7 \pm 1,4$	$23,6 \pm 3,1$	$23,1 \pm 2,8$	$24,1 \pm 0,7$	$23 \pm 1,7$
Рост, см	$168 \pm 4,5$	$174 \pm 6,5$	$172 \pm 4,7$	$170 \pm 3,2$	$169 \pm 5,2$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Для обработки полученных результатов использовали общепринятые статистические методы с расчетом средних величин и средних ошибок, а также методику корреляционного анализа с расчетом критерия *t* Стьюдента.

Результаты

При «офисном» измерении артериального давления выявлено высокое нормальное давление у 2 (2,5%) спортсменов, занимавшихся силовыми видами спорта. Артериальная гипотония диагностирована у 12 (15%) атлетов и 8 (12,5%) представителей контрольной группы. При проведении стандартной электрокардиографии патологических изменений не зарегистрировано ни у одного ребенка. Однако у 8 (10%) юных атлетов, независимо от вида спорта, диагностированы пограничные и доброкачественные для спортсменов (характеризующие физиологическое ремоделирование) электрокардиографические признаки: высокий вольтаж комплекса QRS в левых грудных отведениях, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, «ювенильная» инверсия зубца Т в правых грудных отведениях, ранняя реполяризация, синусовая аритмия. Средние значения скорректированного интервала QT (QTc) были максимальными в 3-й группе и достоверно превышали аналогичный показатель 1-й группы (402 ± 7 мс против 385 ± 5 мс; $p < 0,05$). Удлинения интервала QTc более 470 мс не зарегистрировано ни у одного атлета, однако пограничное значение (440–460 мс) имелось у одного спортсмена, занятого гимнастикой.

Биохимический анализ крови выявил, что средняя активность МВ-КФК во всех исследуемых группах была статистически значимо выше, чем у подростков группы контроля. Повышенный уровень МВ-КФК (как один из признаков патологического ремоделирования сердца) определялся у 6,25–15% детей-спортсменов и не выявлялся у нетренированных детей. Других изменений биохимических показателей (липидный состав, глюкоза)

плазмы крови не обнаружено.

По результатам СМАД лабильная или стабильная артериальная гипертония выявлена у 4 (5–9,5%) атлетов 1, 2 и 4-й групп и не определялась у детей, занятых сложно-координационными видами спорта. Кроме того, среднее значение САД в дневные часы статистически значимо отличалось в 1, 3 и 4-й группах от аналогичного показателя у детей контрольной группы, а в 1-й группе, кроме того, отличия установлены и для средних значений ДАД (табл. 2). Суточный индекс (степень снижения артериального давления в ночные часы) для САД и/или ДАД у атлетов, занимающихся игровыми, циклическими и сложно-координационными видами спорта, статистически значимо превышал аналогичный показатель у детей контрольной группы. Недостаточное снижение САД в ночные часы (non-dipper) отмечено у одного атлета в каждой группе (4,5–6%), а в 1-й и 4-й группах в таком же проценте случаев выявлено и недостаточное снижение ДАД (4,7–5%). Избыточное снижение САД в ночные часы (over-dipper) также диагностировано среди атлетов любой специализации.

Эхокардиографические показатели спортсменов и детей контрольной группы представлены в табл. 3 и на рис. 1. Дилатация полости левого желудочка (отражающая формирование патологического «спортивного сердца») по значениям конечного диастолического размера (КДР), превышавшим 99-й перцентиль, установленный Т.С. Гуревич [11], обнаружена у 16 (20%) юных спортсменов, по 3–6 (3,8–7,5%) человек в каждой группе.

Индекс массы миокарда левого желудочка превышал нормативные параметры у 7–12,5% атлетов в каждой группе, при этом средние значения индекса в группах атлетов, занимающихся циклическими, игровыми и силовыми видами спорта, были достоверно выше, чем в контрольной группе. Размеры

Таблица 2. Показатели СМАД у детей-спортсменов

Table 2. 24-hour blood pressure monitoring values in young athletes

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Контрольная группа
Среднее САД днем, мм рт.ст.	$124,8 \pm 2,5^*$	$119 \pm 3,2$	$122 \pm 2,5^*$	$125 \pm 3,5^*$	$104 \pm 2,5$
Среднее ДАД днем, мм рт.ст.	$84 \pm 3,1^*$	$76 \pm 3,2$	$72 \pm 2,8$	$73 \pm 3,3$	$72 \pm 2,5$
Среднее САД ночью, мм рт.ст.	$106,4 \pm 2,5$	$99 \pm 3,5$	$92 \pm 1,8$	$89 \pm 1,5$	$100 \pm 2,5$
Среднее ДАД ночью, мм рт.ст.	$71 \pm 2,5$	$65 \pm 2,3$	$60 \pm 2,5$	$64 \pm 3,1$	$62 \pm 3,1$
СИ САД, %	$14,2 \pm 0,8$	$17 \pm 1,1^*$	$18,7 \pm 2,1^*$	$13,5 \pm 1,1$	$12 \pm 1,8$
СИ ДАД, %	$15,9 \pm 2,1^*$	$14,8 \pm 1,2$	$16,7 \pm 1,1^*$	$12,7 \pm 1,1$	$11 \pm 1,0$
Вариабельность САД, мм рт.ст.	$13,4 \pm 2,1$	$15 \pm 1,1$	$11,6 \pm 2,1$	$11,4 \pm 1,8$	$12 \pm 1,1$
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	$14,5 \pm 1,1$	$13,4 \pm 2,5$	$13,4 \pm 1,8$	$14,6 \pm 1,5$	$14 \pm 2,1$

Примечание. СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СИ — суточный индекс. * — отличия соответствующих значений контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у спортсменов исследуемых групп
Table 3. Echocardiographic measurements in athletes of the studied groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Контрольная группа
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	45,1±3,1*	48±2,5*	48,5±1,4*	47,5±1,8*	36,2±1,2
Фракция выброса ЛЖ, %	71,2±0,5	71,1±1,7	71,4±2,1	70,5±1,4	68,8±1,1
Ударный объем ЛЖ, мл	40±2,5	42±1,8	45±1,9*	44±2,1*	38,8±1,2*
Межжелудочковая перегородка, мм	7,5±1,2	7,1±1,2	6,8±1,3	7,0±1,2	5,2±0,9
Задняя стенка ЛЖ, мм	6±1,2	6,5±1,1	6,1±1,4	6,2±1,1	4,1±1,1
Левое предсердие, мм	19,4±1,4	20±1,2*	21,2±1,4*	21,1±2,1	16,4±1,4
Е/А	1,5±0,2	1,6±0,1	1,6±0,1	1,4±0,2	1,4±0,1
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	54,6±5,1*	49±3,4*	47,4±4,1	52,3±3,1*	39,2±2,5

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; Е — максимальная скорость кровотока во время раннего диастолического наполнения; А — максимальная скорость потока в систолу предсердий. * — различия между данным детей исследуемых и контрольной групп статистически значимы ($p < 0,05$).

левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, показатели систолической и диастолической функции у всех детей были в пределах нормы, но средние размеры левого предсердия во 2-й и 3-й группах спортсменов достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы. У 10 (12,5%) спортсменов отмечалось сочетание дилатационных нарушений и гипертрофии миокарда левого желудочка с сохраненной диастолической функцией, типичное для спортивного ремоделирования [5].

При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой гипертонический тип реакции, определяемый согласно разработанным нами ранее нормативам [12, 13], был выявлен у 20 (25%) атлетов. У большинства из них по результатам СМАД определялось недостаточное снижение артериального давления в ночные часы. При этом в группе лиц, занятых сложно-координационными видами спорта, гипертонический тип реакции был обнаружен у 8 (10%) человек, в остальных группах — наполовину реже. В контрольной группе гипертоническая реакция на дозированную физическую нагрузку была обнаружена лишь в одном случае. Показатели САД на V ступени (150 Вт) пробы с дозированной физической нагрузкой умеренно коррелировали с индексом массы миокарда левого желудочка (рис. 2).

В целом по результатам комплексного обследования спортивное ремоделирование миокарда (патологическое «спортивное сердце») диагностировано на основании предложенных нами ранее критериев [14] у 10 (13%) атлетов: у 3 (15%) — в 1-й группе, у 2 (9%) — во 2-й группе, у 1 (6%) — в 3-й группе, у 4 (19%) — в 4-й группе. Ремоделирование было представлено сочетанием различных электро- и эхокардиографических, а также биохимических нарушений и неадекватным типом реакции на пробу с дозированной физической нагрузкой. Цветовое доплеро-

ровское сканирование сосудов шеи с определением толщины комплекса интима-медиа правой общей сонной артерии позволило определить тенденцию к более высоким значениям толщины сосудистой стенки в группе атлетов, привлеченных к занятиям силовыми видами спорта, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($0,63 \pm 0,02$ и $0,48 \pm 0,04$ мм соответственно; $p > 0,05$).

При проведении генетического тестирования образцов крови 20 атлетов отмечен выраженный полиморфизм в гене NO-синтазы по трем локусам (rs10918594, rs12143842, rs16847548). Выявлено 3-е атлетов, гомозиготных по аллелю Т в локусе rs12143842 гена *NOS1AP*. У 2-х из них имелись выраженные признаки перестройки сердечно-сосудистой системы: у одного — изолированная гипертрофия миокарда левого желудочка, у второго — гипертрофия и дилатация левого желудочка. Эти же атлеты были гомозиготны по аллелю G в локусе rs10918594 и имели последовательность TC в локусе rs16847548 того же гена. Всего выявлено 7 гетерозигот по аллелю Т в локусе rs16847548 гена *NOS1AP*, из них у 2 (28,6%) имелись патологические изменения по данным СМАД (высокое среднее ДАД и/или САД в течение суток в сочетании с недостаточным снижением артериального давления в ночные часы) и гипертрофия левого желудочка. Таким образом, из 20 атлетов, которым было выполнено генетическое тестирование, у 9 (45%) найдены признаки перестройки сердечно-сосудистой системы, ассоциированной со спортивной нагрузкой, и из этих 9 спортсменов 3 (33,3%) имели гетерозиготную последовательность (TC) в локусе rs16847548 гена *NOS1AP*.

Обсуждение

Артериальная гипертония представляет собой одну из наиболее актуальных проблем не только среди взрослых, но и среди лиц моложе 18 лет [9]. Недавние проспективные исследования показали,

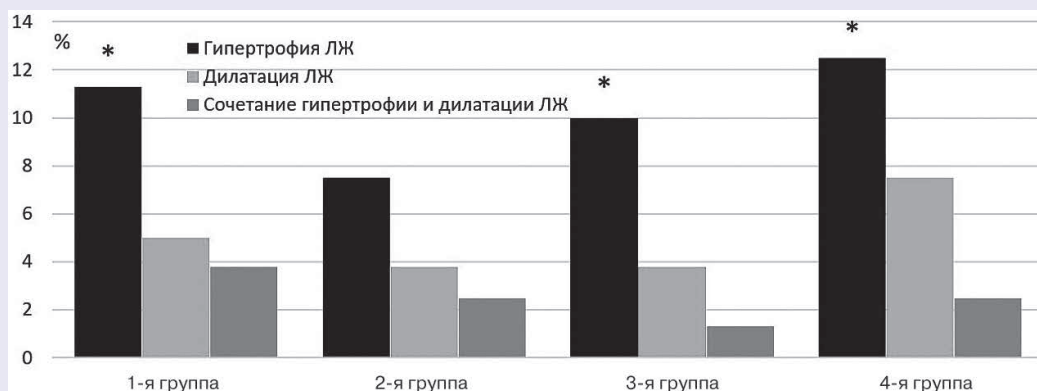


Рис. 1. Частота выявления признаков ремоделирования миокарда у юных спортсменов.

ЛЖ – левый желудочек. * – различия между данным детей исследуемых и контрольной групп статистически значимы ($p < 0,05$). Составлено автором.

Fig. 1. Detection of signs of myocardial remodeling in young athletes.

ЛЖ – left ventricle. * – differences between the studied and control groups are significant ($p < 0.05$). Composed by the author.

что повышенное артериальное давление в детстве определяет риск развития артериальной гипертензии в дальнейшей жизни и четко ассоциировано с наличием ожирения или избыточной массы тела [15]. При этом регулярная умеренно-интенсивная физическая нагрузка может способствовать потере массы тела, снижению уровня артериального давления и риска развития сердечно-сосудистых заболе-

ваний, тогда как высокоинтенсивные (особенно силовые) упражнения, напротив, могут способствовать повышению артериального давления, нередко в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка [1]. Поскольку повышение артериального давления у спортсменов не всегда проявляется клинически (так как происходит преимущественно во время нагрузки) и зачастую не диагностируется

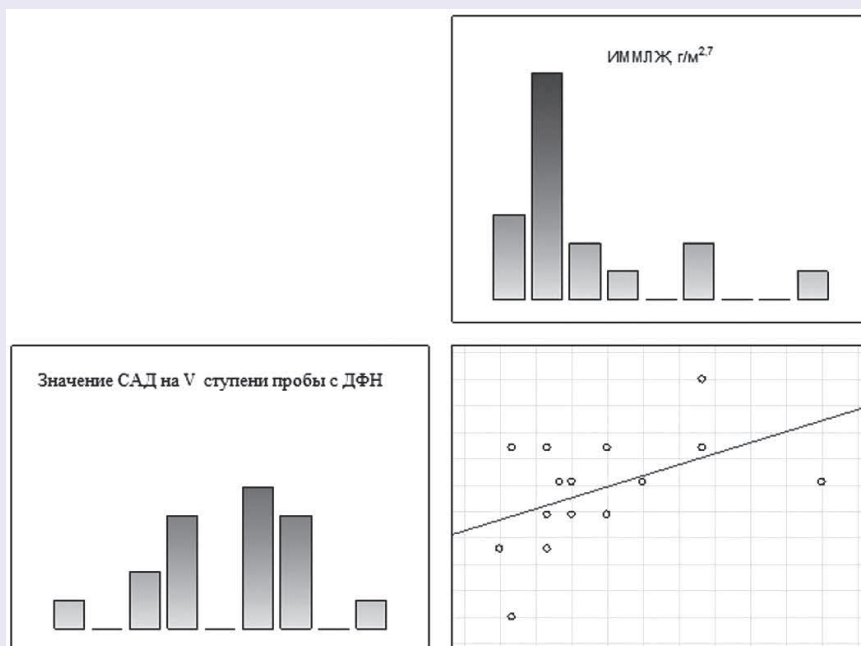


Рис. 2. Корреляция индекса массы миокарда левого желудочка и систолического артериального давления на V ступени пробы с дозированной физической нагрузкой ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДФН – дозированная физическая нагрузка. Составлено автором.

Fig. 2. Correlation relationship between LVMI and systolic blood pressure at stage V of the test with dosed physical activity ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

ИММЛЖ (LVMI) – left ventricular myocardial mass index; GARDEN – systolic blood pressure; ДФН – dosed physical activity. Composed by the author.

с помощью стандартного «офисного» измерения [16], актуальным считается поиск факторов риска, предикторов формирования артериальной гипертензии и ассоциированных с ней кардиальных изменений у юных атлетов.

В нашей работе артериальная гипертензия в покое диагностирована у 2 (2,5%) спортсменов. Это согласуется с известным мнением о том, что у большинства молодых атлетов (не занятых силовыми видами спорта) вследствие адаптационных сдвигов гемодинамики при обычном обследовании определяется нормальный или сниженный уровень артериального давления со значительным его приростом в ответ на нагрузку [17]. Для диагностики данных нарушений нагрузочное тестирование включено в перечень обязательных периодических обследований спортсменов, однако общепринятые нормы реакции артериального давления на пробу с дозированной физической нагрузкой у молодых атлетов до настоящего времени отсутствуют.

Предложенные Л.М. Макаровым и соавт. [12] нормативные параметры реакции артериального давления на дозированную физическую нагрузку касаются лишь элитных атлетов 16–18 лет. Нами установлено, что 95-й перцентиль САД у подростков-спортсменов при нагрузочном тестировании составляет 220 мм рт.ст. для лиц мужского и 200 мм рт.ст. для лиц женского пола, что полностью согласуется с данными опубликованных ранее работ [18]. Более высокие значения следует, по нашему мнению, считать проявлением избыточной (гипертензивной) реакции, которая в нашей работе выявлена у 20 (25%) юных атлетов.

Прогностическая значимость подобного избыточного подъема артериального давления в ходе нагрузочной пробы у юных атлетов дискутируется. Согласно результатам проспективного наблюдения S. Caselli [18] подобный тип реакции может служить предиктором развития артериальной гипертензии в дальнейшем, что указывает на необходимость динамического наблюдения за спортсменами с нагрузочной артериальной гипертензией с учетом других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. По другим данным, избыточный прирост артериального давления в ответ на нагрузку отражает процесс выраженного ремоделирования сердечно-сосудистой системы в ходе тренировок и спортивных нагрузок [19].

При СМАД нами выявлено недостаточное снижение артериального давления у 13 (16,3%) обследованных атлетов, вероятно, вследствие нарушения функции эндотелия и наличия ремоделирования (повышение жесткости) сосудистой стенки [5]. Данный вопрос, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении, а его разработка позволит предложить подходы к профилактике поражения органов-мишеней у юных спортсменов с артериальной гипертензией. Гиперактивация тканевых и циркулирующих симпа-

тико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у лиц, подверженных регулярным интенсивным физическим и спортивным нагрузкам, приводят к повышению периферического сопротивления сосудов и развитию компенсаторной гипертрофии миокарда [20]. Нами показана прямая умеренная корреляция уровня артериального давления юных атлетов на последней ступени нагрузочной пробы с индексом массы миокарда левого желудочка, отражающим степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Это согласуется с мнением R. Leshik [19] и свидетельствует, что у 10% юных атлетов нагрузочная артериальная гипертензия может быть одним из признаков патологического спортивного ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

В то же время тонус сосудов, определяющий уровень артериального давления, регулируется различными механизмами, в том числе генетическими. Так, на протяжении ряда последних лет внимание ученых привлекает исследование группы генов синтазы оксида азота (NOS): *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*. Оксид азота действует как эндогенный вазодилататор и стимулирует эндотелийзависимое расслабление сосудов. Мутации в гене *NOS1*, кодирующем нейрональную NOS, ассоциированы не только с развитием артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка, но также и с удлинением интервала QTc на ЭКГ [21]. У одного из спортсменов, имевшего патологическое ремоделирование миокарда (гипертрофия миокарда левого желудочка, избыточная реакция артериального давления на пробу с дозированной физической нагрузкой), было выявлено пограничное удлинение интервала QTc, не связанное с заменами в гене *NOS1*. Замедление реполяризации у данного атлета могло быть обусловлено как другими генетическими полиморфизмами, так и вторичными причинами – развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, нейрогуморальными, электролитными сдвигами или их сочетанием [22].

У 10 (13%) обследованных нами спортсменов выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка с дилатацией его полости или без нее, в сочетании с изменениями ЭКГ (нарушения ритма и проводимости, аномалии реполяризации), биохимическими сдвигами и диагностировано патологическое спортивное ремоделирование. Перестройки сердечно-сосудистой системы выявлены у лиц, гомозиготных по аллелю Т в локусе rs12143842 гена *NOS1AP*, гомозиготных по аллелю G в локусе rs10918594 и имевших последовательность TC в локусе rs16847548 того же гена. Таким образом, в 45% случаев признаки ремоделирования сердечно-сосудистой системы были ассоциированы с полиморфизмом в гене NO-синтазы. Выявленные особенности указывают на необходимость динамического наблюдения за этими детьми и контроля функции сердечно-сосудистой системы, а также обосновывают целесо-

образность проведения дальнейших, более крупных исследований в области поиска генетических маркеров предрасположенности к ремоделированию сердечно-сосудистой системы и формированию артериальной гипертензии у юных атлетов.

Выводы

1. При обычном измерении артериального давления артериальная гипертензия была выявлена у 2,5% юных атлетов (что не отличалось от распространенности артериальной гипертензии у нетренированных детей), но определялась существенно чаще у подростков, привлеченных к занятиям силовыми видами спорта.

2. СМАД позволило выявить артериальную гипертензию у 6,3% и нарушения суточного ритма артериального давления у 16,3% атлетов. В ходе велоэргометрии артериальная гипертензия, индуцированная

физическими нагрузками, диагностирована у 25% спортсменов, особенно занятых силовыми и сложно-координационными видами спорта.

3. Гипертензивные реакции (избыточный прирост артериального давления на пробе с дозированной физической нагрузкой, нарушение суточного индекса артериального давления) коррелировали с признаками спортивного ремоделирования, в частности с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка.

4. Перестройка сердечно-сосудистой системы у 45% атлетов была ассоциирована с выраженным полиморфизмом в гене NO-синтазы по 3 локусам (rs10918594, rs12143842, rs16847548).

5. Необходимы дальнейшие исследования ассоциации генетических полиморфизмов, спортивного ремоделирования и артериальной гипертензии у юных атлетов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Trachsel L.D., Carlen F., Brugger N., Seiler C., Wilhelm M. Masked hypertension and cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes. *J Hypertens* 2015; 33(6):1276–1283. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000558
2. Lin J., Wang F., Weiner R.B., DeLuca J.R., Wasfy M.M., Berkstresser B. et al. Blood Pressure and LV Remodeling Among American-Style Football Players. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(12):1367–1376. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.07.013
3. Malek A., Czajkowska A., Mróz A., Witek K., Barczuk-Falęcka M., Nowicki D. et al. Left ventricular hypertrophy in middle-aged endurance athletes: is it blood pressure related? *Blood Press Monit* 2019; 24(3): 110–113. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000377
4. Pressler A., Jähnig A., Halle M., Haller B. Blood pressure response to maximal dynamic exercise testing in an athletic population. *J Hypertens* 2018; 36(9):1803–1809. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001791
5. Zmijewski P., Cieszyński P., Ahmetov I.I., Gronek P., Lulińska-Kuklik E., Dornowski M. et al. The NOS3 G894T (rs1799983) and -786T/C (rs2070744) polymorphisms are associated with elite swimmer status. *Biol Sport* 2018; 35(4): 313–319. DOI: 10.5114/biolSport.2018.76528
6. Harmon K., Asif I., Maleszewski J., Owens J.S., Prutkin D.M., Salerno J.C. et al. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(11): 1493–1502. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.07.021
7. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
8. Carbone A., d'Andrea A., Riegler L., Scarafio R., Pezzullo E., Martone F. et al. Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails! *World J Cardiol* 2017; 9(6): 470–480. DOI: 10.4330/wjc.v9.i6.470
9. Смоленский А.В., Михайлова А.В., Татаринова А.Ю. Артериальная гипертензия у спортсменов и ремоделирование спортивного сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2017; 14(5): 36–45. [Smolenskij A.V., Mihajlova A.V., Tatarinova A.Yu. Hypertension in athletes and remodeling of a sports heart. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyx zabolevanii* (International Journal of Heart and Vascular Diseases) 2017; 14(5): 36–45. (in Russ.)]
10. Barbitoff Y.A., Bezdvornikh I.V., Polev D.E., Serebryakova E.A., Glotov A.S., Glotov O.S., Predeus A.V. Catching hidden variation: Systematic correction of reference minor allele annotation in clinical variant calling. *Genetics in Medicine* 2018; 20(3): 360–364. DOI: 10.1038/gim.2017.168
11. Гуревич Т.С., Матвеев С.В., Кириллов Д.А. Ранние эхокардиографические признаки перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов (диагностика, реабилитация). *Лечебная физкультура и спортивная медицина* 2012; 6: 15–19. [Gurevich T.S., Matveev S.V., Kirillov D.A. Early echocardiographic signs of cardiovascular overstrain in athletes (diagnosis, rehabilitation). *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2012; 6: 15–19. (in Russ.)]
12. Макаров Л.М., Федина Н.Н., Комолятова В.Н., Беспроточный Д.А., Киселева И.И. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных спортсменов при пробе с дозированной физической нагрузкой. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2015; 94(2): 102–104. [Makarov L.M., Fedina N.N., Komoljatova V.N., Besprtochnyy D.A., Kisel'jova I.I. Normal values of blood pressure in young elite athletes during an exercise test. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2015; 94(2): 102–104 (in Russ.)]
13. Широкова А.А., Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Варлашина К.Н., Солдатов Ю.О., Казанкина В.С. и др. Возможности суточного мониторирования артериального давления и пробы с дозированной физической нагрузкой в диагностике артериальной гипертензии у юных атлетов. *Практическая медицина* 2019; 17(2): 74–79. [Shirokova A.A., Balykova L.A., Ivyansky S.A., Varlashina K.N., Soldatov Yu.O., Kazankina V.S. et al. 24-hour monitoring of blood pressure and exercise tests in the diagnosis of arterial hypertension in young athletes. *Prakticheskaya meditsina* 2019; 17(2): 74–79. (in Russ.)]
14. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Урзыева А.Н. Метаболическая терапия в детской спортивной кардиологии. *Сердце и спорт у детей и подростков: проблемы «взаимодействия»*. Под ред. Е.А. Дягтеревой. М., 2011; 199–213. [Balykova L.A., Ivyansky S.A., Urzyeva A.N. Metabolic therapy in athletes and remodeling of a sports heart. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyx zabolevanii* (International Journal of Heart and Vascular Diseases) 2017; 14(5): 36–45. (in Russ.)]

- apy in pediatric sports cardiology. Heart and sport in children and adolescents: problems of "interaction". E.A. Dyagtereva (ed.). Moscow, 2011; 199–213. (in Russ.)]
15. Brady T.M. Obesity-Related Hypertension in Children. *Front Pediatr*. 2017; 5: 197. DOI: 10.3389/fped.2017.00197
 16. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Шекина Н.В., Михеева К.Н., Урзаева А.Н. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(6): 48–54. [Balykova L.A., Ivjanskij S.A., Shhekina N.V., Miheeva K.N., Urzaeva A.N. Arterial hypertension in young athletes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(6): 48–54 (in Russ.)]
 17. Rowland T., *American College of Sports Medicine, North American Society for Pediatric Exercise Medicine (NASPEM)*. Cardiorespiratory Exercise Testing in Children and Adolescents. United States of America, 2017; 65–79.
 18. Caselli S., Serdoz A., Mango F., Lemme E., Vaquer Seguí A., Milan A. et al. High blood pressure response to exercise predicts future development of hypertension in young athletes. *Eur Heart J* 2019; 40(1): 62–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy810
 19. Leischik R., Spelsberg N., Niggemann H., Dworak B., Ti-roch K. Exercise-induced arterial hypertension – an independent factor for hypertrophy and a ticking clock for cardiac fatigue or atrial fibrillation in athletes? *F1000Res* 2014; 3: 105. DOI: 10.12688/f1000research.4001.1
 20. Lovic D., Narayan P., Pittaras A., Faselis Ch., Doumas M., Kokkinos P. et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2017; 19(4): 413–417. DOI: 10.1111/jch.12977
 21. Wang X., Chandrashekar K., Wang L., Lai E.Y., Wei J., Zhang G. et al. Inhibition of Nitric Oxide Synthase 1 Induces Salt-Sensitive Hypertension in Nitric Oxide Synthase 1a Knockout and Wild-Type Mice. *Hypertension* 2016; 67(4): 792–799. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07032
 22. Gomez A.T., Prutkin J.M., Rao A.L. Evaluation and Management of Athletes With Long QT Syndrome. *Sports Health* 2016; 8(6): 527–535. DOI: 10.1177/1941738116660294

Поступила: 06.01.20

Received on: 2020.01.06

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта
РФФИ Рег. № 18-415-130008 "Персонализированный
подход к медицинскому сопровождению спортивной
деятельности молодых атлетов Республики Мордовия
на основе составления их «генетического паспорта»
здоровья и прогнозирования риска развития кардио-ва-
скулярных осложнений и разработки новых критериев
диагностики и профилактики стресс-индуцированных
кардиопатий.

Source of financing:

This work was supported by a grant
Russian Foundation for Basic Research
Reg. № 18-415-130008 "Personalized approach to medical
support of sports activity of young athletes of the Republic
of Mordovia on the basis of compiling their" genetic
passport "of health and predicting the risk of developing
cardiovascular complications and developing new criteria for
the diagnosis and prevention of stress-induced cardiopathy.

Конфликт интересов:

Авторы подтверждают отсутствие иного конфликта
интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors confirm the absence of any other conflict
of interest that needs to be reported.

Клинико-рентгенологические диагностические критерии поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной ограниченной склеродермией

А.А. Скакодуб, Н.А. Геппе, О.И. Адмакин, Е.С. Чепурнова, А.А. Мамедов, Н.С. Подчерняева, С.Н. Чебышева, В.В. Харке, О.В. Дудник, С.Г. Раденска-Лоповок

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

Clinical and X-ray diagnostic criteria for maxillofacial damage in children with juvenile limited scleroderma

A.A. Skakodub, N.A. Geppe, O.I. Admakin, E.S. Chepurnova, A.A. Mamedov, N.S. Podchernyaeva, S.N. Chebysheva, V.V. Kharke, O.V. Dudnik, S.G. Radenska-Lopovok

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

Цель исследования заключалась в повышении уровня диагностики поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной склеродермией. Нами было проведено стоматологическое обследование 41 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет с ювенильной склеродермией. На основании результатов клинико-рентгенологического исследования нами были установлены ведущие диагностические признаки поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной склеродермией, к которым относятся частичную гемиятрофию, бляшечные или линейные очаги поражения кожи лица, снижение саливации, атрофический глоссит, бляшечные очаги атрофии слизистой оболочки языка, ишемию или укорочение подъязычной уздечки, локальную рецессию десны резцов нижней челюсти, дистопию и супраположение зубов, дезокклюзию, задержку прорезывания зубов, спонтанную резорбцию корней постоянных зубов, одностороннюю задержку развития челюстных костей. С помощью этого симптомокомплекса при первичном осмотре стоматолог может предварительно диагностировать склеродермию, что особенно важно для подбора адекватных методов лечения и профилактики у этих детей.

Ключевые слова: дети, ювенильная склеродермия, челюстно-лицевая область, стоматологическое обследование.

Для цитирования: Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И., Чепурнова Е.С., Мамедов А.А., Подчерняева Н.С., Чебышева С.Н., Харке В.В., Дудник О.В., Раденска-Лоповок С.Г. Клинико-рентгенологические диагностические критерии поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной ограниченной склеродермией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 71–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-71-79

The objective of our study was to improve the diagnosis of maxillofacial lesions in children with juvenile scleroderma. We performed a dental examination of 41 children from 4 to 17 years old with juvenile scleroderma. Based on the clinical X-ray examination we identified the main diagnostic signs of the maxillofacial damage in children with juvenile scleroderma, including partial hemiatrophy, plaque or linear facial lesions, reduced salivation, atrophic glossitis, plaque spots of mucous tongue atrophy, ischemia or shortening of the sublingual bridle, local recession of the gums of the lower jaw, dystopia and tooth supraposition, disocclusion, delay teething, spontaneous resorption of the permanent teeth roots, one-sided delay in the development of jaw bones. Using this complex of symptoms a dentist at the first visit can pre-diagnose scleroderma, which is especially important for the selection of adequate methods of treatment and prevention.

Key words: children, juvenile scleroderma, maxillofacial area, dental examination.

For citation: Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakin O.I., Chepurnova E.S., Mamedov A.A., Podchernyaeva N.S., S.N. Chebysheva, Kharke V.V., Dudnik O.V., Radenska-Lopovok S.G. Clinical and X-ray diagnostic criteria for maxillofacial damage in children with juvenile limited scleroderma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 71–79 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-71-79

© Коллектив авторов, 2020

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

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686

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

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

Харке Виктория Валентиновна — к.м.н., доц. кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-7672-2128

Подчерняева Надежда Степановна — д.м.н., проф., кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-7498-1636

Чепурнова Екатерина Сергеевна — асп. кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-1649-0844

Дудник Олеся Викторовна — к.м.н., доц. кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-7150-9216

Чебышева Светлана Николаевна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5669-4214

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна — д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-4669-260X

Термин «ювенильная склеродермия» объединяет два заболевания: системную и ограниченную склеродермию, которые дебютируют у детей в возрасте до 16 лет. Отличительным признаком служит появление очагов фиброзно-атрофического поражения кожи с возможным вовлечением подлежащих тканей. При ювенильной системной склеродермии отмечается прогрессирующее поражение кожи и подкожной клетчатки, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, почек, пищеварительного тракта) и распространенные вазоспастические нарушения (синдром Рейно), в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология в форме облитерирующего эндартериита [1, 2].

Заболеваемость ювенильной ограниченной склеродермией составляет 0,34–2,7 случая на 100 тыс. в год. Наиболее часто заболевание дебютирует в возрасте 6,4–8,7 года, может отмечаться при рождении. Заболеваемость ювенильной системной склеродермией составляет 0,27 случаев на 1000 тыс. в год. В детском возрасте заболевание начинается менее чем у 10% больных, преимущественно в возрасте 8,1–11 лет, крайне редко встречается у детей младше 5 лет. Среди больных ювенильной склеродермией 70–80% составляют девочки [3].

Этиология склеродермии изучена недостаточно. Предполагают многофакторную природу, сочетающую наследственную предрасположенность к заболеванию с воздействием неблагоприятных экзо и эндогенных влияний — инфекционных агентов (вирусы и др.), химических веществ, стресса, травмы, охлаждения, эндокринных нарушений. В настоящее время расшифрованы некоторые генетические механизмы предрасположенности, что ранее аргументировалось наличием семейных случаев склеродермии и других аутоиммунных заболеваний, наличием иммунных нарушений у родственников. Выявлены ассоциации ювенильной склеродермии с определенными антигенами и аллелями системы гистосовместимости (HLA), особенно аллелями класса II, варьирующими в разных популяциях (HLADR5 и HLADR3 — у европейцев и белых американцев, HLADR2 — у японцев и представителей племени Choctaw). Принципиально важна корреляция иммуногенетических маркеров с иммунологическими (специфические аутоантитела) и клиническими проявлениями ювенильной склеродермии [4–9].

Для ведения пациентов со склеродермией необходим междисциплинарный подход. Стоматологи иногда первыми сталкиваются с этим заболеванием, так как очаги склероза, атрофии часто локализуются в челюстно-лицевой области и приводят к деформации челюстей и ранней потере зубов. Согласно результатам ранее проведенных исследований у детей с системной склеродермией в 100% случаев

челюстно-лицевая область включена в общий патологический процесс [10].

Заболевание стоматологам малоизвестно, поэтому возникают сложности в диагностике и ошибки в лечении очаговых деформаций. По данным литературы, основными из орофациальных проявлений склеродермии являются ограничение открытия рта, расширение пародонтальной связки, ксеростомия, телеангиэктазия и поражения костей [11]. Сообщается также о рассасывании корней зубов, носовых кальцификациях, но без очевидной связи со склеродермией; и все эти сведения и описания касаются взрослого населения [11–14]. Ювенильным формам посвящены статьи с единичными клиническими наблюдениями или публикации о висцеральных поражениях без описания челюстно-лицевой области [9, 15].

При первичном обследовании детей мы столкнулись с трудностями диагностики и дифференциальной диагностики проявлений основного заболевания и сопутствующей стоматологической патологии. Проблема адекватной диагностики и оказания стоматологической помощи при склеродермии мало изучена. Одни признаки поражения накладываются на другие, что требует стандартизации критериев диагностики и дифференциальной диагностики проявлений ювенильной ограниченной склеродермии в челюстно-лицевой области.

Цель исследования: повысить уровень диагностики поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной ограниченной склеродермией. Для достижения поставленной цели проведено стоматологическое обследование детей с ювенильной ограниченной склеродермией и описаны ведущие клиничко-рентгенологические диагностические признаки поражения челюстно-лицевой области, которые при первичном осмотре у стоматолога, возможно, помогут своевременно диагностировать склеродермию.

Характеристика детей и методы исследования

В Университетской детской клинической больнице клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в отделении ревматологии нами был обследован 41 ребенок в возрасте от 4 до 17 лет с ювенильной ограниченной склеродермией. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике при ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет) — протокол №16-19. Перед началом исследования все дети и их родители получали письменное информированное согласие на участие в исследовании, ведение фотопротоколов и лечение.

Все дети получали базисное лечение основного заболевания: глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, цитостатики, препараты, улучшающие

микроциркуляцию. Разделение детей на группы по формам и длительности течения заболевания представлено в табл. 1.

Диагноз и степень тяжести заболевания у обследуемых устанавливали на основе жалоб, результатов клинико-лабораторных исследований. С целью уточнения активности основного заболевания исследовали в сыворотке крови С-реактивный белок, иммуноглобулины, комплемент, ревматоидный, антинуклеарный факторы, антитела к ДНК. Диагноз был верифицирован при обследовании и осмотре ревматолога и сформулирован в соответствии с «Предварительными классификационными критериями» (PRES/ACR/ELAR, 2004) [15].

Клиническое стоматологическое и ортодонтическое обследование. Всем пациентам были проведены клинический осмотр, фотометрия. Ортодонтическую патологию изучали, используя контрольно-диагностические модели, полученные при помощи снятия диагностических слепков челюстей.

Гистоморфологическое и иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки рта. У 9 детей проведено гистоморфологическое и иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки рта. С 2008 по 2010 г. исследование выполняли в морфологической лаборатории эндоскопического отделения УДКБ Первого МГМУ им И.М. Сеченова, с 2018 г. по настоящее время — в биопсийной лаборатории Централизованного патологоанатомического отделения Первого МГМУ им И.М. Сеченова.

Исследовали биоптаты слизистой оболочки взятые: 1) в патологическом очаге для выявления гистологических, морфологических и иммуногистохимических сдвигов, степени тяжести основного заболевания и для подбора адекватной терапии; 2) в клинически не пораженных участках для проведения дифференциальной диагностики между инфекционным и аутоиммунным воспалением слизистой оболочки. Окраску биопсийного материала выполняли гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования парафиновых срезов обработанного биоптата слизистой использовали прямой иммунофлюоресцентный метод.

При морфологическом исследовании использовали следующие критерии: плотность инфильтрата

Таблица 1. Распределение детей с ювенильной ограниченной склеродермией по форме и длительности течения заболевания

Table 1. Distribution of children with juvenile scleroderma by the form of the disease and the duration of the disease

Форма заболевания (n=41)	Длительность заболевания	
	менее 2 лет (n=16)	более 2 лет (n=25)
Линейная (n=17)	7	10
Бляшечная (n=24)	9	15

собственной пластинки слизистой оболочки, состав клеточного инфильтрата — лимфоциты, плазмоциты, макрофаги, фибробласты и фиброциты, эозинофилы и нейтрофилы. При иммуногистохимическом исследовании определяли число клеток, продуцирующих IgA, IgM, IgG, IgE, наличие иммунных комплексов и компонента С3 комплемента в стенках сосудов биопсийного материала.

Рентгенологическое обследование. Для диагностики поражения зубов и оценки степени атрофии костных структур челюстно-лицевой области и височно-нижнечелюстного сустава проведены компьютерная томография (КТ) и ортопантомография.

Результаты и обсуждение

В нашей стране мы впервые представляем и делимся уникальным опытом многолетней стоматологической помощи детям с ювенильной склеродермией. Это позволило при обследовании детей выявить и систематизировать все симптомы поражения кожи, органов и слизистой оболочки рта, костно-суставного аппарата челюстно-лицевой области у детей с ограниченной формой склеродермии (рис. 1).

Поражение кожных покровов челюстно-лицевой области. При внешнем осмотре челюстно-лицевой области мы выявили, что у 27 (65,85%) детей она вовлечена в общий патологический процесс и ее поражение было первым и основным симптомом ювенильной ограниченной склеродермии (см. рис. 1). У 10 детей мы диагностировали очаги в виде бляшек на лицевой, лобной, поднижнечелюстной, височной областях. Очаги представляли собой участки кожи темно-бурой, серой или коричневой пигментации, которые иногда чередовались с участками депигментации. В очаге поражения кожа холодная, сухая за счет нарушения потоотделения и салоотделения, не собирается в складку, рисунок сглажен. Цвет кожи в очагах поражения у детей с длительностью заболевания более 2 лет был пергаментным или приобретал оттенок «старой слоновой кости» с участками дисхромий и телеангиэктазиями.

У 17 детей очаговые поражения лица имели линейную направленность по типу «сабельного удара», 12 детей в анамнезе имели травму челюстно-лицевой области. Мы наблюдали, что в процесс вовлекалась не только кожа, но и подкожная жировая клетчатка, а иногда хрящевая ткань носа и подлежащая кость. При наличии линейного лобно-носового очага развивались гемиатрофия лица и алопеция соответственно зоне склероза.

Поражения слизистой оболочки рта. При ювенильной ограниченной склеродермии отмечается характерное поражение слизистой оболочки рта, которое мы выявили у 54,71% детей (см. рис. 1). Основные жалобы были на затрудненное открывание рта, сухость, чувство онемения некоторых

Кожные покровы лица 65,85%	– частичная гемиатрофия – бляшечные линейные очаги – аллопеция
Поражения слюнных желез 67,3%	– снижение саливации – ксеростомия – атрофия, склероз желез на стороне линейного очага
Поражение слизистой языка 54,71%	– десквамативный глоссит – атрофический глоссит – очаговая линейная атрофия языка – участки индукции, склероза и атрофии в виде отдельных бляшек на слизистой от 2-х и более
Поражение подъязычной уздечки 47,16%	– ишемия (побеление) – индукция, уплотнение – атрофия
Проявление синдрома Рейно в ЧЛО 22,64%	– локальная рецессия десны, тканей пародонта – онемение подбородочного отдела – онемение кончика языка – ишемия (побеление) подъязычной уздечки
Патология окклюзии 62,84%	– дистопия, супраположение зубов на пораженной стороне – палатиноокклюзия – развивающаяся дезокклюзия, с мезиальным смещением рядом стоящих зубов с дальнейшей ретенцией и дистопией
Нарушение прорезывания и развития зубов 33,96%	– задержка прорезывания зубов – резорбция корней зубов – наличие зубов с короткими корнями
Поражение височно-нижечелюстного сустава (ВНЧС) 49,05%	– скованность и тугоподвижность нижней челюсти – ограничение открывания рта, крепитация и щелчок сустава
Рентгенологические изменения челюстно-лицевой области 46,34%	– нарушение развития костных структур на пораженной стороне (верхняя и нижняя челюсти, лобная кость, теменная кость)
Гистологические изменения слизистой в очаге поражения 35,84%	– дистрофия эпителия – редукция сосудистого русла – васкулиты и васкулопатии

Рис. 1. Симптомы поражения челюстно-лицевой области (ЧЛО) у детей с ювенильной ограниченной склеродермией.
Fig. 1. Symptoms of maxillofacial lesions in children with juvenile limited scleroderma.

участков, жжение, изменение вкусовых ощущений. Слизистая оболочка рта, как и кожа, претерпевает 3 стадии развития основного заболевания: плотный отек, индурация, атрофия, но, в отличие от системных форм, патологический процесс в слизистой оболочке происходит только в очагах поражения. В процесс атрофии и склероза особенно быстро вовлекается подъязычная уздечка (у 47,16%), при этом отмечается ее укорочение и резкая неподвижность (рис. 2).

К диагностическим признакам поражения слизистой оболочки рта при ювенильной ограниченной склеродермии, по нашим данным, относятся резкое истончение и атрофия тканей пародонта (у 7 детей; 17,07%) как очаговое поражение (в виде локальной рецессии десны и атрофии альвеолярного отдела челюстных костей в области 1–2 двух зубов). При длительности заболевания более 2 лет эти симптомы носят стойкий и необратимый характер. Слизистая оболочка языка, по нашим наблюдениям, поражалась у 54,71% детей (см. рис. 1) в виде десквамативного глоссита, атрофического глоссита, очаговой линейной атрофии, отдельных бляшек индурации, склероза и атрофии на слизистой оболочке (рис. 3). Все процессы в очагах склероза слизистой оболочки необратимы и приводят к сильным страданиям больных из-за ограничения подвижности языка, мягкого неба, уменьшения глубины преддверия рта, нарушения речи, изменения вкусовых ощущений, истончения слизистой оболочки и легкой ее травматичности.

Проявление синдрома Рейно в челюстно-лицевой области. Первое место среди причин возникновения синдрома Рейно занимают ревматические болезни, особенно системная склеродермия, при которой данный синдром служит ранним проявлением заболевания [1, 5, 6]. По нашим наблюдениям, ишемия (побеление) подъязычной уздечки служит самым

ранним диагностическим признаком ювенильной системной склеродермии (см. рис. 2). Однако у детей с ограниченными формами заболевания мы эти патологические нарушения подъязычной уздечки наблюдали в 50% случаев (см. рис. 1).

Ведущие ревматологи считают, что при первых признаках появления склеродермии усиливается тенденция к спазму сосудов за счет повышенной выработки коллагена в эндотелии сосудистой стенки. Это приводит к расстройству кровоснабжения, гипоксии тканей и нарушению в них метаболизма (ишемии), что служит проявлением синдрома Рейно [1, 5, 6]. Мы утверждаем, что обнаруженные нами симптомы поражения челюстно-лицевой области, такие как локальная рецессия десны, онемения подбородочного отдела, онемения кончика языка, ишемия подъязычной уздечки – суть проявления синдрома Рейно.

Поражение слюнных желез. Эти поражения возникали в случаях, если линейный очаг склеродермии локализовался в месте расположения слюнной железы как околоушной, так и поднижнечелюстной. Симптом ксеростомии был выявлен у детей с длительностью заболевания более 2 лет (см. рис. 1).

Гистологические и иммуногистохимические изменения слизистой рта. Все клинические изменения слизистой оболочки рта подтверждались результатами гистоморфологических исследований этой ткани. Нам удалось выявить и проследить тканевую патологию, которая наблюдается только при склеродермии, аналогичные нарушения описываются при исследовании биоптатов кожи, что было хорошо изучено ранее, в отличие от слизистой оболочки рта [4, 14]. При гистоморфологическом исследовании ткани десны на очаге поражения при ювенильной ограниченной склеродермии у 9 детей нами были обнаружены нарушения, представленные в табл. 2.

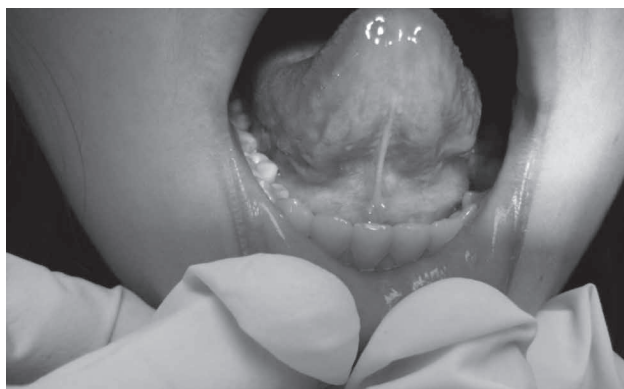


Рис. 2. Укорочение уздечки языка у ребенка 13 лет с ювенильной ограниченной склеродермией и длительностью заболевания более 2 лет.

Fig. 2. Shortening of the tongue frenulum in a 13-year-old child with juvenile limited scleroderma and a disease duration of more than 2 years.



Рис. 3. Бляшечные множественные очаги индурации, склероза и атрофии на слизистой оболочке языка у ребенка 14 лет с ювенильной ограниченной склеродермией.

Fig. 3. Plaque multiple pockets of induction, sclerosis and atrophy on the mucous tongue in the child, 14 years old, with juvenile limited scleroderma.

Таблица 2. Гистоморфологические патологические изменения слизистой оболочки рта при ювенильной ограниченной склеродермии у детей

Table 2. Histomorphological pathological changes in the oral mucosa in juvenile limited scleroderma in children

Патологические гистоморфологические изменения слизистой оболочки рта	Число детей с выявленными изменениями (n=9)
Дистрофия эпителия	6
Акантоз	3
Спонгиоз	4
Экзацитоз	6
Редукция сосудистого русла	4
Васкулиты	3
Васкулопатии	5
Утолщение стенок сосудов	3
Отек стромы	3
Отложение компонента С3 комплемента и иммунных комплексов (IgM и IgG)	7

Для более детального изучения изменений в собственной пластинке слизистой оболочки рта мы провели морфометрическое и иммуногистохимическое исследования. Полученные данные показали, что увеличивается клеточная плотность инфильтрата до 9037 ± 424 клеток на 1 мм^2 (в неизменной ткани 5168 ± 438 клеток на 1 мм^2). Среди клеток инфильтрата повышается количество лимфоцитов, плазмочитов, фибробластов, фибро-

цитов, нейтрофилов. Увеличивается число клеток, продуцирующих IgM и IgG, немного увеличивается число клеток, IgE. В $\frac{3}{4}$ случаев отмечается отложение компонента С3 комплемента и иммунных комплексов IgM и IgG в стенках сосудов, что свидетельствует об аутоиммунном воспалении в эндотелии сосудов (табл. 3).

Состояние височно-нижечелюстного сустава. Мы установили, что височно-нижечелюстной сустав поражается в 49,05% случаев (см. рис. 1). Дети предъявляли жалобы на утомляемость в области височно-нижечелюстного сустава, чувство скованности и тугоподвижность нижней челюсти. Клинически наблюдались ограничение открывания рта, крепитация и щелчок височно-нижечелюстного сустава при открывании рта у 10 детей. По данным компьютерной томографии у этих больных деструктивных изменений костных структур суставного отростка выявлено не было, за исключением одного случая при линейной форме ювенильной ограниченной склеродермии. У этого ребенка очаг атрофии и склероза затрагивал угол нижней челюсти, суставной отросток нижней челюсти и височную область.

Состояние окклюзии. При ортодонтическом обследовании и изучении контрольно-диагностических моделей у 62,84% детей были выявлены следующие симптомы поражения (см. рис. 1): дистопия, супраположение зубов на пораженной стороне; сужение верхнего зубного ряда и палатиноокклюзия (перекрестный прикус). Из-за развивающейся дезокклюзии происходит мезиальное смещение рядом стоящих зубов и в дальнейшем развивается ретенция или дистопия постоянных зубов (рис. 4).

Таблица 3. Морфометрические и иммуногистохимические показатели слизистой оболочки рта, патологически измененной и неизменной у 9 детей с ювенильной ограниченной склеродермией

Table 3. Morphometric and immunohistochemical indicators of the oral mucosa pathologically altered and unchanged in 9 children with juvenile limited scleroderma

Показатель	Среднее число клеток на 1 мм^2	
	патологически измененная слизистая оболочка	неизменная слизистая оболочка
Клеточная плотность инфильтрата (средняя сумма всех выявленных клеток)	9037 ± 424	5168 ± 438
Лимфоциты	3077 ± 289	1991 ± 209
Незрелые плазмочиты	696 ± 67	169 ± 23
Зрелые плазмочиты	836 ± 75	397 ± 81
Макрофаги	589 ± 39	421 ± 95
Фибробласты	1568 ± 74	1228 ± 61
Фиброциты	1958 ± 95	902 ± 145
Нейтрофилы	199 ± 31	23 ± 19
Клетки, продуцирующие:		
IgM	658 ± 59	264 ± 27
IgG	495 ± 35	102 ± 19
IgE	63 ± 12	23 ± 15

Результаты рентгенологического обследования.

По данным компьютерной томографии мы у 46,34% детей выявили следующие изменения:

- недоразвитие и/или нарушение развития костных структур на пораженной стороне (верхняя и нижняя челюсти, лобная кость, височная кость);
- атрофия мягких тканей, атрофия костных структур (была выражена значительно меньше, но нарастала при длительности заболевания более 2 лет (рис. 4);

– задержка прорезывания постоянных зубов (в сменном прикусе) у 19 (46,34%) детей, в частности ретенция вторых и третьих постоянных моляров, а также гибель зоны роста постоянных зубов на стороне патологического очага у 15 (36,58%) детей;

– патологическая резорбция корней временных и постоянных зубов;

– преждевременное закрытие зоны роста корней зубов и впоследствии наличие зубов с короткими недоразвитыми корнями у 19 (46,34%) детей (рис. 5);



Рис. 4. Ребенок 9 лет с ювенильной ограниченной склеродермией, линейная форма.

а – фронтальная проекция черепа, клинически выраженных асимметрий костных структур не обнаружено; б – фронтальная фотография лица, заметна асимметрия с правой стороны в области подбородка, уголка губ, крыла носа; в – подбородочно-теменная проекция. Сильно выражена атрофия в области скуловой кости справа, верхнечелюстной кости; г – фронтальный вид 3D-реконструкции компьютерной томограммы: с правой стороны выраженная атрофия в области верхней челюсти, асимметрия в области угла нижней челюсти.

Fig. 4. A 9-year-old child with juvenile limited scleroderma, linear form.

а – frontal projection of the skull, clinically expressed asymmetries of bone structures have not been found; б – frontal photo of the face, the symmetry on the right side of the chin, the corner of the lips, the wing of the nose is noticeable; в – chin-dark projection: atrophy in the area of the cheekbone on the right, the maxillary bone is strongly expressed; г – frontal view 3D reconstruction of CT. On the right side there is a pronounced atrophy in the upper jaw area, asymmetry in the corner of the lower jaw.



Рис. 5. Ребенок 8 лет с ювенильной склеродермией, очаговая линейная форма по гемитипу слева. а — ортопантомограмма: гибель зон роста в области зубов 1.1, 1.2, 4.1, ретенция зуба 2.6; б — окклюзионная фотография верхнечелюстного зубного ряда пациента со склеродермией: ретенция зуба 2.6.

Fig. 5. Child 8 years old with juvenile scleroderma, focal linear form on the left.

a — orthopantomogram: death of growth zones in the teeth 1.1, 1.2, 4.1, tooth 2.6 retinence; б — occlusion photograph of the maxillary dental row of a patient with scleroderma: tooth 2.6. retation.

– атрофия альвеолярного отдела челюстных костей на стороне склеродермического поражения у 17 (41,46%) детей;

– адентия зубов и зачатков на стороне склеродермического поражения у 9 (21,95%) детей.

Заключение

Таким образом, нами были установлены диагностические симптомы поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной ограниченной склеродермией. Кожно-слизистый симптом — один из важнейших характерных и часто встречающихся проявлений заболевания в челюстно-лицевой области. Признаки поражения слизистой оболочки рта появляются на самых ранних этапах основного заболевания и приобретают наибольшую выраженность в процессе его развития. Изменения слизистой оболочки рта связаны с дистрофическими и атрофическими процессами, отмеченными почти у всех обследованных; изменения подтверждаются результатами гистоморфологических исследований слизистой оболочки рта. Выраженность их обычно соответствует характеру течения основного заболевания

и присоединению вторичной инфекции. Ишемия подъязычной уздечки служит самым ранним диагностическим признаком системной склеродермии и синдрома Рейно, что может быть основанием для направления ребенка на более детальное обследование у ревматолога.

Окклюзионный и костно-суставной симптомы ярко выражены у детей с ограниченной линейной склеродермией и проявляются атрофией половины лица, сильным истончением кожи, отсутствием подкожного жирового слоя, атрофией мягких тканей, западением в височной, щечной областях и глазного яблока. При исследовании выявляют уменьшение размеров скуловой кости и дуги, уменьшение полости и искривление перегородки носа, укорочение ветви нижней челюсти, смещение средней линии подбородка, аномальный прикус, частичную адентию и недоразвитие корней зубов, патологическое рассасывание корней и зачатков зубов. Знание диагностических критериев вовлечения челюстно-лицевой области при склеродермии важно как для ревматологов и стоматологов, так и для педиатров и врачей общей практики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия — мультидисциплинарная проблема. Научно-практическая ревматология 2011; 2: 10–14. [Guseva N.G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2011; 2: 10–14. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2011-596
2. Seibold J.R., Korn J.H., Simms R., Clements P.J., Moreland L.W., Mayes M.D. et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132 (11): 871–879. DOI: 10.7326/0003-4819-132-11-200006060-00004
3. Zulian F. Scleroderma in Children. Best Pract Clin Rheumatol 2017; 31 (4): 576–595. DOI: 10.1016/j.berh.2018.02.004
4. Волков А.В., Старовойтова М.Н., Гусева Н.Г. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. Терапевтический архив 2004; 5: 7–11. [Volkov A.V., Starovoitova M.N., Guseva N.G. Features of clinical manifestations and course of systemic sclerosis, depending on sex and age of onset. Terapevticheskii arkhiv 2004; 5: 7–11. (in Russ.)] <http://library.ngmu.ru/search/view?mfh=386&irbisBase=SOTR>.
5. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 25. [Rheumatology. National guidance. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 25. (in Russ.)]
6. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Генне, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 13–22, 587–595. [Pediatric Rheumatology Guidance. N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 13–22, 587–595. (in Russ.)]
7. Vlachoyiannopoulos P.G. Systemic sclerosis (scleroderma). Orphanet encyclopedia. 2001. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-SSc.pdf>

8. Virginia D. Steen Treatment of Systemic Sclerosis. Am J Clin Dermatol 2001; 2 (5): 315–325. DOI: 10.2165/00128071-200102050-00006
9. Осминина М.К., Генпе Н.А., Афонина Е.Ю., Шпитонкова О.В., Перепелова Е.М. Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт. Доктор. Ру. Педиатрия 2015; 13 (114): 53–58. [Osmenina M.K., Geppe N.A., Afonina E.Yu., Shpionkova O.V., Perepelova E.M. Genetically engineered biological preparation sin the treatment of scleroderma. A review of the literature and own experience. Doktor. Ru. Peditriya 2015; 13 (114): 53–58. (in Russ.)]
10. Скакодуб А.А., Генпе Н.А., Адмакин О.И., Мамедов А.А., Шпитонкова О.В. Анализ этиотропных и клинических особенностей течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64 (4): 76–82. [Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakin O.I., Mamedov A.A., Shpionkova O.V. Analysis of etiopathogenetic and clinical features for chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64 (4): 76–82. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-76-82.
11. Hadj Said M., Foletti J.M., Graillon N., Guyot L., Chossegros C. Orofacial manifestation of scleroderma. A literature review. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale 2016; 117 (5): 322–326. DOI: 10.1016/j.revsto.2016.06.003
12. Гусейнова Т.Г., Бажанов Н.Н., Насонова В.А. Челюстно-лицевая область и коллагеновые заболевания. Баку, 1978; 176. [Huseynova T.G., Bazhanov H.H., Nasonova V.A. Maxillofacial region and collagen diseases. Baku, 1978; 176. (in Russ.)]
13. Falanga V., Medsger T.A.Jr., Reichlin M., Rodnan G.P. Linear scleroderma. Clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities. Ann Intern Med 1986; 104: 849–857. DOI: 10.7326/0003-4819-104-6-849
14. Suri L., Gagari E., Vastardis H. Delayed tooth eruption: pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004; 126: 432–445. DOI: 10.1016/j.ajodo.2003.10.031
15. Li S., Pope E. Localized scleroderma. In: Pety R., Laxer R., Lindsley C., editors. Cassidy's textbook of pediatric rheumatology. 7th edition. Philadelphia: Elsevier, 2016; 407. DOI: 10.1007/978-3-319-31407-5_7
16. Li S. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. Pediatr Clin North Am 2018; 65 (4): 757–781. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.04.002

Поступила: 15.01.20

Received on: 2020.01.15

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Динамика заболеваемости юношей 15–17 лет в Российской Федерации

М.Н. Бантьева, Е.М. Маношкина, Э.Н. Матвеев

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Dynamics of the incidence in the 15–17-year-old men in the Russian Federation

M.N. Banteva, E.M. Manoshkina, E.N. Matveev

Central Research Institute for Health Organization and Digitalization, Moscow, Russia

В последние десятилетия в Российской Федерации отмечается рост заболеваемости населения, в том числе детей и подростков. Цель исследования: выявить тенденции заболеваемости и «хронизации» патологии юношей в Российской Федерации. С использованием метода дискриптивной статистики проанализированы общая и впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость юношей 15–17 лет за период 2000–2017 гг. Выявлен рост общей заболеваемости на 35,8% и заболеваемости, выявленной впервые в жизни на 35,4%. Максимальный рост общей заболеваемости наблюдается по следующим классам: новообразования (в 2,6 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 2 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 1,8 раза), болезни системы кровообращения (в 1,7 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 1,6 раза), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (в 1,5 раза). На основании данных общей и впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости рассчитан показатель «хронизации» заболеваний. При общем темпе прироста данного показателя 0,3% по ряду классов болезней наблюдается значительный его рост: психические расстройства и расстройства поведения (в 2,1 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 1,9 раза), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (в 1,5 раза).

Ключевые слова: дети, заболеваемость юношей, заболеваемость подростков, хронические заболевания юношей, заболеваемость юношей по классам болезней, хронизация заболеваний.

Для цитирования: Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н. Динамика заболеваемости юношей 15–17 лет в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 80–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-80-85

In recent decades, the Russian Federation has seen an increase in the incidence of the population, including children and adolescents. Objective: to identify trends in the incidence and “to chronize” the pathology of young men in the Russian Federation. Using the method of descriptive statistics, the authors analyzed the overall and for the first time recorded incidence in 15–17-year-old men in 2000–2017.

The authors noted a 35,8% increase in the overall incidence rate and a 35,4% increase in the for the first time recorded incidence rate. The maximum increase in the overall incidence is observed in the following classes: neoplasms (2,6 times), blood and blood-forming organs diseases (2 times), congenital anomalies (malformations; 1,8 times), circulatory system diseases (1,7 times), the musculoskeletal system and connective tissue diseases (1,6 times), endocrine and metabolic disorders (1,5 times). Based on the overall and for the first time registered incidence the authors calculated the “chronicity” of diseases. With a general growth rate of this indicator of 0,3% there is a significant growth of this indicator for certain diseases: mental disorders and behavioral disorders (2,1 times), congenital anomalies (malformations; 1,9 times), endocrine system diseases, metabolic disorders (1,5 times).

Key words: children, incidence of young men, incidence of teenagers, chronic diseases of young men, the incidence of young men within classes of diseases, chronization of diseases.

For citation: Banteva M.N., Manoshkina E.M., Matveev E.N. Dynamics of the incidence in the 15–17-year-old men in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 80–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-80-85

В последние десятилетия в Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости населения [1]. При повозрастном анализе установлено, что прирост общей заболеваемости у взрослого населения

составляет 14,1%, у детского населения – 27,2%, а у юношей и девушек 15–17 лет – 35,3% [2]. Наиболее высокая заболеваемость по сравнению с другими возрастными группами отмечается в старшей подростковой группе – у лиц 15–17 лет, что подтверждено результатами Всероссийской диспансеризации детского населения России [3].

Ряд исследований также подтверждает существующую в Российской Федерации тенденцию роста заболеваемости детей и подростков [4–8]. Так, среди подростков-школьников здоровые составляют только 10%, функциональные отклонения обнаружены у 50%, а хроническая патология – у 10% [4]. Это приводит к ограничению в выборе профессии у 50% выпускников школ [5]. Анализ заболеваемости подростков 15–17 лет за 2000–2015 гг. подтвердил рост числа случаев заболеваний, выявленных впервые

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Бантьева Марина Николаевна – к.м.н., вед. науч. сотр. отделения научных основ организации амбулаторной помощи Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-2521-4377 e-mail: ba.mani@yandex.ru

Маношкина Елена Михайловна – к.м.н., вед. науч. сотр. отделения научных основ организации амбулаторной помощи Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения, ORCID: 0000-0001-6161-440X

Матвеев Эдуард Николаевич – к.м.н., вед. науч. сотр. отделения охраны здоровья матери и ребенка Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения, ORCID: 0000-0001-9692-4440 127254 Москва, ул. Добролюбова, д. 11

в жизни, на фоне роста общей заболеваемости в целом, что свидетельствует об увеличении у населения старшего подросткового возраста как хронической, так и острой патологии [9].

Настораживает то, что в настоящее время происходит рост распространенности хронической патологии на фоне снижения обращаемости по поводу острых заболеваний [1]. Показатель соотношения общей и первичной заболеваемости служит индикатором уровня профилактики перехода острых заболеваний в хроническую стадию. Данный показатель в последние годы неизменно растет, однако темп его роста несколько замедлился в последнее время [10].

Эффективность системы здравоохранения и ее оценка зависят от уровня заболеваемости, в том числе в каждой возрастной группе населения [11]. В связи с изложенным изучение тенденций роста заболеваемости и ее «хронизации» у юношей 15–17 лет представляется актуальным.

Цель исследования: выявить основные тенденции общей и впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости юношей 15–17 лет в Российской Федерации за период 2000–2017 гг., а также динамики показателя «хронизации» заболеваний.

Материал и методы исследования

На основе данных формы Федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» рассчитаны и изучены статистические показатели общей заболеваемости и впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости у юношей 15–17 лет. Проанализирован общий темп прироста/убыли показателей в 2017 г. по отношению к 2000 г. Данные по заболеваемости приводятся в разрезе классов болезней и отдельных болезней в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10). На основании данных заболеваемости вычислен показатель «хронизации» заболеваемости как отношение общей заболеваемости к впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости. Для статистической обработки информации использованы электронные таблицы Microsoft Excel 2010 г.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики общей зарегистрированной заболеваемости юношей 15–17 лет, рассчитанной на 1000 соответствующего населения, за период 2000–2017 гг. свидетельствует о ее росте на 35,8% (см. таблицу). По большинству классов болезней также закономерно наблюдается прирост заболеваемости разной степени выраженности. Максимальный рост общей заболеваемости у юношей 15–17 лет в 2017 г. по сравнению с 2000 г. отмечается по следующим классам: новообразования (в 2,6 раза), болезни крови и кро-

ветворных органов (в 2 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 1,8 раза), болезни системы кровообращения (в 1,7 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 1,6 раза), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (в 1,5 раза), болезни нервной системы (в 1,5 раза), болезни глаза и его придаточного аппарата (в 1,4 раза), болезни органов дыхания (в 1,4 раза). Менее существенный прирост наблюдается по следующим классам: болезни уха и сосцевидного отростка (на 37,8%), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (на 36,6%), болезни кожи и подкожной клетчатки (на 31,6%), болезни мочеполовой системы (на 30,4%), болезни органов пищеварения (на 17,9%).

Убыль общей заболеваемости юношей за изучаемый период (см. таблицу) зарегистрирована по трем классам болезней: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 78,1%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (на 22,9%), психические расстройства и расстройства поведения (на 17,3%).

При анализе динамики общей заболеваемости по отдельным болезням максимальный рост выявлен по следующим нозологическим единицам: ожирение (в 4,4 раза), нарушения свертываемости крови (в 2,9 раза), инсулинзависимый сахарный диабет (в 2,7 раза), анемия (в 2,1 раза), болезни поджелудочной железы (в 2 раза), бронхиальная астма, астматический статус (в 1,8 раза), реактивные артропатии (в 1,8 раза), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (в 1,7 раза), эпилепсия, эпилептический статус (в 1,7 раза), аллергический ринит (поллиноз; в 1,6 раза). Менее существенный прирост выявлен по следующим нозологиям: миопия (на 28,9%), болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (на 25,9%), гастрит и дуоденит (на 15,1%), пневмонии (на 15,0%), хронические болезни миндалин и аденоидов (на 12,6%).

Убыль общей заболеваемости юношей за изучаемый период зарегистрирована в отношении следующих нозологических единиц: бронхоэктатическая болезнь (на 77,8%), хронические ревматические болезни сердца (на 74,8%), тиреотоксикоз (гипотиреоз; на 66,7%), бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (на 58,9%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (на 49,3%), болезни периферической нервной системы (на 33,3%).

Анализ динамики впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости юношей 15–17 лет за период 2000–2017 гг. показал, что общий темп прироста данного показателя составил 35,4% (см. таблицу). Кроме того, выявлен рост впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости по большинству классов болезней. Максимальный рост отмечен в отношении следующих классов болезней: новообразования (в 2,3 раза),

Таблица. Общая и впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость юношей 15–17 лет в Российской Федерации за период 2000–2017 гг., темп их прироста/убыли и показатель «хронизации» по классам и отдельным болезням

Table. The total and the first time registered incidence of young men 15–17 years old in the Russian Federation for the period 2000–2017, the rate of their growth/loss and the rate of «chronicity» according classes and individual diseases

Наименование классов и отдельных болезней	Общая заболеваемость, на 1000 юношей		Темп прироста/убыли, %	Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость, на 1000 юношей		Темп прироста/убыли, %	Показатель «хронизации» заболеваемости		Темп прироста/убыли, %
	2000	2017	2017 в % от 2000	2000	2017	2017 в % от 2000	2000	2017	2017 в % от 2000
ВСЕГО, в том числе	1449,5	1968,5	35,8	884,2	1197,1	35,4	1,639	1,644	0,3
некоторые инфекционные и паразитарные болезни	45	34,7	–22,9	34,6	27	–22,0	1,30	1,29	–1,2
новообразования	3,7	9,8	164,9	1,9	4,3	126,3	1,9	2,3	17
болезни крови и кровеносных органов	6,1	12,3	101,6	2,9	5,2	79,3	2,1	2,4	12,5
анемия	4,4	9,4	113,6	2,4	4,0	66,7	1,8	2,4	28,2
нарушения свертываемости крови	0,44	1,26	186,4	0,07	0,22	219,1	6,5	5,8	–10,3
Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ	53,8	81,0	50,6	20,3	20,8	2,5	2,7	3,9	46,9
тиреотоксикоз (гипотиреоз)	0,41	0,14	–66,7	0,11	0,03	–72,1	3,7	4,4	19,4
инсулинзависимый сахарный диабет	1,07	2,87	168,2	0,12	0,28	133,3	8,9	10,3	15,0
инсулиннезависимый сахарный диабет	0,08	0,09	7,3	0,02	0,02	35,3	4,8	3,8	–20,7
ожирение	6,6	29,3	343,9	1,4	6,3	350,0	4,71	4,65	–1,3
Психические расстройства и расстройства поведения	76,1	62,9	–17,3	18,6	7,3	–60,8	4,1	8,6	110,6
Болезни нервной системы	72,3	106,8	47,7	20,7	28,7	38,6	3,5	3,7	6,5
эпилепсия, эпилептический статус	3,9	6,6	69,2	0,6	0,8	33,3	6,5	8,3	26,9
болезни периферической нервной системы	3,9	2,6	–33,3	1,6	1,0	–37,5	2,4	2,6	6,7
Болезни глаза и его придаточного аппарата	126,1	181,2	43,7	33,7	47,5	40,9	3,7	3,8	1,9
миопия	76,4	98,5	28,9	12,8	16,2	26,6	6,0	6,1	1,9
Болезни уха и сосцевидного отростка	32,0	44,1	37,8	20,1	31,9	58,7	1,6	1,4	–13,2
Болезни системы кровообращения	35,1	60	70,9	12,4	18,6	50,0	2,8	3,2	14
хронические ревматические болезни сердца	1,07	0,27	–74,8	0,18	0,03	–81,7	6,1	8,4	38,0
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	3,8	6,5	71,1	1,4	1,9	35,7	2,7	3,4	26
Болезни органов дыхания	504,8	717,4	42,1	425,9	639,4	50,1	1,2	1,1	–5,3
пневмонии	4,0	4,6	15,0	4,0	4,6	15,0	1,0	1,0	0
аллергический ринит (поллиноз)	5,2	8,4	61,5	1,6	2,2	37,5	3,3	3,8	17,5
хронические болезни миндалин и аденоидов	23,8	26,8	12,6	6,1	6,4	4,9	3,9	4,2	7,3
бронхит хронический и неупорядоченный, эмфизема	5,6	2,3	–58,9	1,6	1,2	–25,0	3,5	1,9	–45,2

Окончание таблицы

Наименование классов и отдельных болезней	Общая заболеваемость, на 1000 юношей		Темп прироста/убыли, %	Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость, на 1000 юношей		Темп прироста/убыли, %	Показатель «хронизации» заболеваемости		Темп прироста/убыли, %
	2000	2017	2017 в % от 2000	2000	2017	2017 в % от 2000	2000	2017	2017 в % от 2000
бронхоэктатическая болезнь	0,9	0,2	–77,8	0,2	0,1	–50,0	4,5	2,0	–55,6
бронхиальная астма, астматический статус	13,2	24,4	84,8	1,5	1,8	20,0	8,8	13,6	54
Болезни органов пищеварения	125,4	147,9	17,9	43,5	50,7	16,6	2,88	2,92	1,2
язва желудка, двенадцатиперстной кишки	6,9	3,5	–49,3	2,0	0,8	–60,0	3,5	4,4	26,8
гастрит и дуоденит	43,8	50,4	15,1	10,8	12,9	19,4	4,1	3,9	–3,7
болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей	17,4	21,9	25,9	3,6	5,6	55,6	4,8	3,9	–19,1
болезни поджелудочной железы	0,99	2,01	103,0	0,25	0,62	148,0	4,0	3,2	–18,1
Болезни кожи и подкожной клетчатки	68,7	90,4	31,6	52,3	59,0	12,8	1,3	1,5	16,6
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	107,5	168,2	56,5	42,4	51,2	20,8	2,5	3,3	29,6
реактивные артропатии	0,8	1,4	75,0	0,3	0,4	33,3	2,7	3,5	31,3
Болезни мочеполовой системы	28,6	37,3	30,4	10,8	13,3	23,1	2,6	2,8	5,9
гломерулярные болезни почек и др.	14,4	14,0	–2,8	3,3	2,9	–12,1	4,4	4,8	10,6
мочекаменная болезнь	0,8	0,8	0,0	0,3	0,2	–33,3	2,7	4,0	50
Врожденные аномалии (пороки развития)	14,0	24,9	77,9	3,0	2,8	–6,7	4,7	8,9	90,6
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	13,7	3,0	–78,1	7,1	2,6	–63,4	1,9	1,2	–40,2
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	136,5	186,5	36,6	134,0	186,5	39,2	1,02	1,00	–1,8

болезни крови и кроветворных органов (в 1,8 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 1,6 раза), болезни органов дыхания (в 1,5 раза), болезни системы кровообращения (в 1,5 раза), болезни глаза и его придаточного аппарата (в 1,4 раза), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 1,4 раза), болезни нервной системы (в 1,4 раза). Менее выраженный прирост впервые зарегистрированной заболеваемости отмечен по следующим классам болезней: болезни мочеполовой системы (на 23,1%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (на 20,8%), болезни органов пищеварения (на 16,6%), болезни кожи и подкожной клетчатки (на 12,8%) болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ (на 2,5%).

Убыль вновь зарегистрированной заболеваемости наблюдалась по четырем классам болезней:

симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 63,4%), психические расстройства и расстройства поведения (на 60,8%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (на 22,0%), врожденные аномалии (пороки развития; на 6,7%).

При анализе динамики первичной заболеваемости у юношей по отдельным болезням максимальный рост в 2017 г. по сравнению с 2000 г. выявлен по следующим нозологическим единицам: ожирение (в 4,5 раза), нарушения свертываемости крови (в 3,2 раза), болезни поджелудочной железы (в 2,5 раза), инсулинзависимый сахарный диабет (в 2,3 раза), анемия (в 1,7 раза), болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (в 1,6 раза). Менее выраженный прирост первичной заболеваемости отмечен по сле-

дующим нозологическим единицам: аллергический ринит (поллиноз; на 37,5%), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (на 35,7%), инсулиннезависимый сахарный диабет (на 35,3%), реактивные артропатии (на 33,3%), эпилепсия, эпилептический статус (на 33,3%), миопия (на 26,6%), бронхиальная астма, астматический статус (на 20,0%), гастрит и дуоденит (на 19,4%), пневмонии (на 15,0%), хронические болезни миндалин и аденоидов (на 4,9%).

Убыль первичной заболеваемости юношей 15–17 лет за изучаемый период отмечена по следующим болезням (см. таблицу): хронические ревматические болезни сердца (на 81,7%), тиреотоксикоз (гипотиреоз; на 72,1%); язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (убыль на 60,0%), бронхоэктатическая болезнь (на 50,0%), болезни периферической нервной системы (на 37,5%), мочекаменная болезнь (на 33,3%), бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (на 25,0%), гломерулярные болезни почек и др. (на 12,1%).

Анализ динамики показателя «хронизации» заболеваемости юношей 15–17 лет за период 2000–2017 гг. выявил его рост на 0,3%, который свидетельствует о том, что доля хронической патологии в структуре регистрируемых заболеваний практически не изменилась. Однако при анализе темпов роста показателя «хронизации» по отдельным классам болезней отмечен его значительный рост в отношении психических расстройств и расстройств поведения (в 2,1 раза) и врожденных аномалий (пороков развития; в 1,9 раза). При этом рост показателя «хронизации» по классу психические расстройства и расстройства поведения объясняется положительными тенденциями значительного снижения регистрации впервые выявленной патологии (на 60,8%) на фоне менее значительного снижения общей заболеваемости (на 17,3%). Менее выраженный прирост показателя «хронизации» зарегистрирован в отношении болезней эндокринной системы, нарушений обмена веществ (на 46,9%), новообразований (на 17,0%), болезней кожи и подкожной клетчатки (на 16,6%), болезней системы кровообращения (на 14,0%), болезней крови и кроветворных органов (на 12,5%). Некоторый прирост данного показателя отмечен по классам болезни нервной системы (на 6,5%), болезни мочеполовой системы (на 5,9%), болезни глаза и его придаточного аппарата (на 1,9%) и болезни органов пищеварения (на 1,2%).

По отдельным болезням максимальный прирост темпов «хронизации» отмечен по следующим нозологическим единицам: бронхиальная астма, астматический статус (на 54,0%), мочекаменная болезнь (на 50,0%), хронические ревматические болезни сердца (на 38,0%), реактивные артропатии (на 31,3%), анемия (на 28,2%), эпилепсия, эпилептический статус (на 26,9%), язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (на 26,8%), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

(на 26,0%), тиреотоксикоз (гипотиреоз; на 19,4%), аллергический ринит (поллиноз; на 17,5%), инсулинзависимый сахарный диабет (на 15,0%). Менее значительный прирост темпов «хронизации» выявлен по нозологиям гломерулярные болезни почек и др. (на 10,6%), хронические болезни миндалин и аденоидов (на 7,3%), болезни периферической нервной системы (на 6,7%), миопия (на 1,9%).

Убыль показателя «хронизации» отмечена по следующим классам заболеваний: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 40,2%), болезни уха и сосцевидного отростка (на 13,2%), болезни органов дыхания (на 5,3%), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (на 1,8%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (на 1,2%).

По отдельным нозологическим единицам наибольшая убыль показателя «хронизации» наблюдается для следующих заболеваний: бронхоэктатическая болезнь (на 55,6%), бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (на 45,2%), инсулиннезависимый сахарный диабет (на 20,7%); менее выраженная убыль — для болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей (на 19,1%), болезней поджелудочной железы (на 18,1%), нарушений свертываемости крови (на 10,3%).

Выводы

1. У юношей 15–17 лет за период 2000–2017 гг. выявлен прирост общей заболеваемости на 35,8%. При этом максимальный рост наблюдается по следующим классам: новообразования (в 2,6 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 2 раза), врожденные аномалии (пороки развития) (в 1,8 раза), болезни системы кровообращения (в 1,7 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 1,6 раза), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (в 1,5 раза).

2. Анализ динамики впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости юношей 15–17 лет за период 2000–2017 гг. показал, что общий темп ее прироста составил 35,4%. При этом рост закономерно зарегистрирован и по большинству классов болезней: новообразования (в 2,3 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 1,8 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 1,6 раза), болезни органов дыхания (в 1,5 раза), болезни системы кровообращения (в 1,5 раза).

3. Темп прироста показателя «хронизации» заболеваний суммарно по всем классам за период 2000–2017 гг. у юношей 15–17 лет составил всего 0,3%; это свидетельствует о том, что рост общей заболеваемости произошел за счет как впервые выявленной, так и хронической патологии. Однако по ряду классов болезней наблюдается значительный рост показателя «хронизации»

заболеваний: психические расстройства и расстройства поведения (в 2,1 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 1,9 раза), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (в 1,5 раза). В отношении отдельных нозологических единиц максимальный прирост темпов «хронизации» отмечен по следующим заболеваниям: бронхиальная астма, астматический статус (на 54,0%), мочекаменная болезнь (на 50,0%), хронические ревматические болезни сердца (на 38,0%), реактивные артропатии (на 31,3%), анемия (на 28,2%), эпилепсия, эпилептический статус (на 26,9%),

язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (на 26,8%), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (на 26,0%).

4. Значительные колебания показателя «хронизации» по классам и отдельным болезням на фоне практически неизменного показателя суммарно по всем классам свидетельствуют о перераспределении структуры заболеваемости изучаемого контингента в сторону увеличения доли хронической патологии для тех болезней, для которых отмечается наибольший рост показателя «хронизации».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Вьялков А.И. Современные проблемы состояния здоровья населения Российской Федерации. Проблемы управления здравоохранением 2002; 1(2): 10–19. [Vyalkov A.I. Current problems of the population health in Russian Federation. Problemy upravleniya zdravookhraneniym 2002; 1(2): 10–19 (in Russ.)]
2. Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002; 119. [State report «About the state of health of the Russian Federation population in 2001». Moscow: GEOTAR-Media, 2002; 119 (in Russ.)]
3. Петерсон В.Д., Рябинченко Т.И., Скосырева Г.А., Денисов М.Ю. Некоторые тенденции состояния здоровья детей и подростков: подходы к профилактике и реабилитации. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2008; 6(2): 145–150. [Peterson V.D., Ryabinchenko T.I., Skosyeva G.A., Denisov M.Yu. Some trends in the health status of children and adolescents: approaches to prevention and rehabilitation. Vestnik NGU. Biologiya, klinicheskaya meditsina 2008; 6(2): 145–150. (in Russ.)]
4. Баранов Ф.Ф., Щеплягина Ф.Ф. Фундаментальные и прикладные исследования по проблеме роста и развития детей и подростков. Российский педиатрический журнал 2000; 5: 5–13. [Baranov F.F., Shcheplyagina F.F. Fundamental and applied research on the problem of growth and development of children and adolescents. Rossiyskii pediatricheskii zhurnal (Russian Pediatric Journal) 2000; 5: 5–13 (in Russ.)]
5. Хлыстова Т.П. Основы организации педиатрической службы. Учебно-методическое пособие. Иркутск: ИГМУ, 2000; 168. [Khlystova T.P. Fundamentals of the organization of the pediatric service. Teaching manual. Irkutsk: IGMU, 2000; 168 (in Russ.)]
6. Матвеев Э.Н., Бантьева М.Н., Руголь Л.В. Основные тенденции заболеваемости подросткового населения в Российской Федерации в 2000–2007 годах. Сборник научных трудов ФГУ ЦНИИОИЗ Росздрава «Межсекторальное партнерство в решении медико-социальных и правовых проблем молодого поколения». М.: РИО ФГУ ЦНИИОИЗ Росздрава, 2009; 117–125. [Matveev E.N., Bantseva M.N., Rugol L.V. The main trends in the incidence of adolescent population in the Russian Federation in 2000–2007. Collection of scientific works of the Federal research institute for health organization and informatics of ministry of health of the Russian Federation “Intersec-
7. Аниимова Ф.В., Перевозчиков Ф.В. Современные проблемы формирования здоровья детей и подростков. Мать и Дитя в Кузбассе 2013; 2: 8–14. [Anisimova F.V., Perevozchikov F.V. Modern problems of health formation of children and adolescents. Mat' i Ditya v Kuzbasse, 2013; 2: 8–14 (in Russ.)]
8. Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н., Бантьева М.Н. Основные тенденции численности диспансерной группы детского населения России 0–14 лет в динамике за 2000–2015 годы. Менеджер здравоохранения 2018; 8: 13–22. [Manoshkina E.M., Matveev E.N., Bantseva M.N. Base trend on number of Russian children (aged 0–14) require for medical supervision in 2000–2015 years. Menedzher zdravookhraneniya 2018; 8: 13–22. (in Russ.)]
9. Матвеев Э.Н., Маношкина Е.М., Бантьева М.Н., Куряева В.М. Особенности заболеваемости подростков 15–17 лет в Российской Федерации за период 2000–2015 гг. Менеджер здравоохранения 2017; 6: 13–21. [Matveev E.N., Manoshkina E.M., Bantseva M.N., Kuryeva V.M. Peculiarities of the morbidity of teenagers 15–17 years old in Russian Federation for the period 2000–2015. Menedzher zdravookhraneniya 2017; 6: 13–21 (in Russ.)]
10. Шишкин С.В., Шейман И.М., Абдин А.А., Боярский С.Г., Сажина С.В. Российское здравоохранение в новых экономических условиях: вызовы и перспективы. В книге: Российское здравоохранение в новых экономических условиях: вызовы и перспективы. Москва: Издательский дом НИУ ВШЭ, 2016; 1–84. [Shishkin S.V., Sheiman I.M., Abdin A.A., Boyarsky S.G., Sazhina S.V. Russian health care in new economic conditions: challenges and prospects. In: Russian health care in new economic conditions: challenges and prospects. Moscow: HSE Publishing House, 2016; 1–84 (in Russ.)]
11. Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., Фейгинова С.И. Вклад отдельных возрастных групп населения в формирование общей заболеваемости по данным обращаемости в федеральных округах Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения 2018; 3 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-61-3-1>

Поступила: 14.10.19

Received on: 2019.10.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание у мальчика 4 лет

С.Я. Волгина¹, Ч.Д. Халиуллина¹, Е.А. Николаева², Р.М. Сайфуллина³, А.Р. Шакирова³

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

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

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

Pyruvate dehydrogenase complex deficiency — a rare mitochondrial disease in a 4-year-old boy

S.Ya. Volgina¹, Ch.D. Khaliullina¹, E.A. Nikolaeva², R.M. Sayfullina³, A.R. Shakirova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание, характеризующееся широким спектром нейрометаболических проявлений. Заболевание вызвано недостаточностью этого мультиферментного комплекса, обеспечивающего интеграцию продукта углеводного обмена — пирувата в энергетический метаболизм клетки. Наиболее часто причиной дефицита указанного комплекса служат мутации в гене *PDHA1* (Xp22.1), кодирующего E1-альфа-субъединицу. Представлено клиническое наблюдение за мальчиком с дефицитом пируватдегидрогеназы. Диагноз был поставлен на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных: отставание в физическом и психомоторном развитии, диффузная мышечная гипотония, лактат-ацидоз, неврологические проявления, изменения сигнала в области таламуса (по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга), выявление гемизиготной мутации в 12-м экзоне гена *PDHA1* при проведении экзомного секвенирования ДНК. Ребенок получает метаболическую терапию, на фоне которой отмечается положительная динамика.

Подчеркнута важность своевременного осуществления диагностического поиска и начала метаболической терапии. Позднее установление диагноза приводит к необратимым осложнениям и значительно ухудшает качество жизни больных.

Ключевые слова: дети, митохондриальное заболевание, дефицит пируватдегидрогеназы.

Для цитирования: Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Николаева Е.А., Сайфуллина Р.М., Шакирова А.Р. Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание у 4-летнего мальчика. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(2): 86–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-86-91

Pyruvate dehydrogenase deficiency is a rare mitochondrial disease characterized by a wide range of neurometabolic manifestations. The disease is caused by insufficiency of this multienzyme complex, which ensures the integration of pyruvate (the carbohydrate metabolism product) into the cellular energy metabolism. This complex deficiency is mostly caused by the mutations in the E1 alpha subunit-encoding *PDHA1* (Xp22.1) gene.

The article presents a clinical case of a boy with pyruvate dehydrogenase deficiency. The patient was diagnosed on the basis of a combination of clinical, laboratory and instrumental data: retardation in physical and psychomotor development, diffuse muscle hypotension, lactic acidosis, neurological manifestations, thalamus signal changes (according to magnetic resonance imaging of the brain), hemizygous mutations of the 12th exon of the *PDHA1* gene during exomic DNA sequencing. We observed positive dynamics against metabolic therapy.

The authors emphasize the importance of the timely diagnostics and initiation of metabolic therapy. Late diagnostics causes irreversible complications and significantly worsens the quality of patient's life.

Key words: children, mitochondrial disease, pyruvate dehydrogenase deficiency

For citation: Volgina S.Ya., Khaliullina Ch.D., Nikolaeva E.A., Sayfullina R.M., Shakirova A.R. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency — a rare mitochondrial disease in a 4-year-old boy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65(2): 86–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-86-91

Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса (МКБ-10: E74.4, OMIM: №245348, №245349, №246900, №312170, №608782, 614111) — редкое нейрометаболическое митохондриальное заболевание,

характеризующееся широким спектром клинических признаков с неврологическими и метаболическими проявлениями различной степени тяжести. Точная распространенность патологии неизвестна, предпо-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

Халиуллина Чулпан Данилевна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6667-7725

420011 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сайфуллина Резеда Мунавировна — врач педиатрического отделения №5 Детской республиканской клинической больницы

Шакирова Алмазия Раисовна — зав. педиатрическим отделением №5 детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ложительно менее 1 на 1 000 000 (орфанное заболевание), в источниках литературы имеются сведения более чем о 400 больных [1].

Заболевание вызвано недостаточностью пируватдегидрогеназного комплекса, представляющего собой сложную структуру, включающую несколько белковых компонентов и кофакторов, в том числе 3 энзима — E1, E2 и E3. Энзим E1 (пируватдегидрогеназа) также имеет сложное строение и состоит из 2 альфа- и 2 бета-субъединиц. Наиболее часто причиной болезни служит дефект субъединицы E1-альфа, которую кодирует ген *PDHA1*, локализованный на коротком плече хромосомы X (Xp22.12). Тип наследования этой формы заболевания X-сцепленный доминантный. Мутации в других генах, кодирующих структуры пируватдегидрогеназного комплекса, наследуются по аутосомно-рецессивному типу и встречаются гораздо реже [2].

В норме пируватдегидрогеназный комплекс функционирует на конечном этапе катаболизма углеводов, обеспечивает трансформацию пирувата с образованием ацетил-КоА — важного субстрата для цикла трикарбоновых кислот (Кребса). Таким образом, указанный энзимный комплекс занимает центральное место в биоэнергетических процессах клетки [1, 2].

При недостаточности пируватдегидрогеназного комплекса клиническая картина болезни значительно варьирует по степени тяжести и возрасту дебюта. Выделяют 3 основные клинические формы: неонатальный лактат-ацидоз; младенческую Ли-подобную энцефаломиопатию; относительно поздно манифестирующие неврологические расстройства — атаксия, дистония, периферическая нейропатия. Неонатальный лактат-ацидоз отличается тяжелым течением, вялостью ребенка, гипотонией, отсутствием прибавки массы тела, респираторными расстройствами, нередко сочетается с гипераммониемией. Описаны случаи с аномалиями головного мозга и дисморфизмом лица — узкая голова, длинный фильтр, широкая переносица и расширенные ноздри. При Ли-подобной энцефаломиопатии первые признаки обычно появляются на 4–8-м месяце жизни: отставание в физическом и психомоторном развитии, потеря ранее приобретенных навыков, гипотония и дистония, судороги, атаксия. Характерные изменения определяются на компьютерной томограмме головного мозга: изменение сигнала в области базальных ганглиев, а также вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела. При поздно манифестирующей форме болезни первые симптомы могут возникнуть в периоды стресса или интеркуррентного заболевания. Наблюдаются шаткость походки, мышечная слабость, эпизоды дистонии и спастики, которые усугубляются во время физической нагрузки. Биохимические нарушения при всех клинических формах заболевания включают прежде всего метаболический ацидоз, гиперпируват- и гиперлактатацидемию [1–3].

Для установления диагноза проводят исследование крови с выявлением пируват- и лактат-ацидоза, определяют ферментную активность пируватдегидрогеназы в лимфоцитах или фибробластах. Для окончательного подтверждения диагноза осуществляют молекулярно-генетическое исследование [4].

При дифференциальной диагностике следует исключать другие причины первичного лактат-ацидоза (органические ацидурии, нарушения глюконеогенеза, широкий спектр митохондриальных заболеваний, обусловленных дефектами электронно-транспортной цепи, почечный канальцевый ацидоз и др.), перинатальную патологию ЦНС, спинальную мышечную атрофию и др. [5].

Важно подчеркнуть, что специфическая терапия недостаточности пируватдегидрогеназного комплекса до сих пор не разработана. Однако течение заболевания облегчают обеспечением пациента альтернативным источником энергии. С целью уменьшения синтеза и накопления пирувата таким детям рекомендуется соблюдать диету — низкоуглеводную, обогащенную жирами, а при ухудшении состояния, наличии дистонических явлений назначается «кетогенная» диета. Дополнительно используют тиамин как кофактор ферментов центрального метаболизма, карнитин и липоевую кислоту [6, 7].

Комплексное лечение улучшает состояние больных, однако прогноз остается неблагоприятным с точки зрения развития ребенка и продолжительности его жизни [1, 2]. С целью профилактики заболевания в период планирования беременности паре с ранее выявленными случаями недостаточности пируватдегидрогеназного комплекса рекомендуется проведение пренатальной диагностики.

Представляем собственное наблюдение пациента с этим орфанным заболеванием.

Клинический случай. Мальчик А., 4 года, поступил в педиатрическое отделение Детской республиканской клинической больницы с диагнозом: вирусная инфекция с кишечным синдромом, врожденная прогрессирующая дистрофия. Жалобы при поступлении на задержку психоречевого развития, потерю моторных навыков, слабость, нарушение глотания, периодические боли в животе.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, первых срочных родов с массой тела 2700 г, длиной 49 см, оценкой по шкале Апгар 1/2 балла, закричал после санации верхних дыхательных путей. Беременность протекала на фоне кольпита, трахеита на сроке 34–36 нед. К груди приложен в первый день жизни. Вакцинирован БЦЖ в родильном доме. Выписан на 5-й день с диагнозом: последствия перинатальной патологии ЦНС, церебральная ишемия II–III степени, задержка внутриутробного развития, гипопластический вариант.

Моторное развитие протекало с отставанием: голову держит с 8 мес, сидит с 1 года 7 мес, ходит

с поддержкой. Неоднократно обследовался и лечился в неврологическом отделении больницы с диагнозом: последствия перинатальной патологии ЦНС в форме гипертензионно-гидроцефального синдрома, диффузной мышечной гипотонии, задержки моторного и речевого развития. На магнитно-резонансной томограмме в полушариях большого мозга были отмечены дисциркуляторные очаги, на томограмме позвоночника патологии не выявлено. По данным электромиографии, миогенный характер поражений отсутствовал. В сыворотке крови уровень креатинфосфокиназы находился в пределах нормы. Была исключена спинальная мышечная атрофия Вердинга–Гоффмана.

В начале сентября 2019 г. ребенок перенес вирусную инфекцию с кишечным синдромом, которая началась остро с повышения температуры тела до фебрильной, сопровождалась болями в животе, появлением жидкого стула, в связи с чем мальчик был госпитализирован в Центральную районную больницу. На фоне интоксикации, абдоминального и диспепсического синдрома появились вялость, нарушение глотания. Проводилась антибактериальная (энтерофурил), спазмолитическая (но-шпа), противовирусная (Виферон-1), противодиарейная (смекта) терапия. Абдоминальный и диспепсический синдромы купировались, температура тела нормализовалась, однако сохранялась неврологическая симптоматика, отмечался регресс моторных навыков. С диагностической целью ребенок переведен в педиатрическое отделение Детской республиканской клинической больницы.

При поступлении состояние мальчика тяжелое за счет грубых неврологических нарушений. Наблюдалась выраженная диффузная мышечная гипотония. Разговорная речь была невнятной, но обращенную речь понимал. Регистрировалось слюнотечение, отсутствие фиксации взгляда. При глотании жидкой пищи ребенок поперхивался. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей не вызывались. На болевые воздействия реагировал слабо. Менингеальные знаки – отрицательные. Масса тела 14 кг (10-й перцентиль), рост 94 см (10-й перцентиль). Кожа и видимые слизистые оболочки чистые. Патология дыхательной системы не выявлена. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 4 см, селезенка не пальпировалась. Стул был после клизмы, мочился регулярно. Биохимические показатели крови были в пределах нормы (табл. 1), однако выявлялись сдвиги кислотно-щелочного состояния крови (табл. 2, рис. 1).

Ребенок получал лечение: цефтриаксон, Актовегин, Элькар. На фоне терапии улучшилась моторная активность, однако на 6-й день пребывания в стационаре произошла внезапная остановка дыхания, которая сопровождалась потерей сознания, отсутствием реакции на болевые раздражители, отмечалась тенденция к брадикардии (66 уд/мин). Насыщение крови кислородом снизилось до 75%. Ребенок был переведен в реанимационное отделение. Важно отметить, что на протяжении длительного времени отмечался высокий уровень лактата в сыворотке крови (рис. 2).

Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови в период пребывания в стационаре
Table 1. Indicators of biochemical blood analysis during hospitalization

Показатель	Норма	Дни в стационаре				
		1-й	2-й	8-й	20-й	36-й
Общий белок, г/л	60–80	71,0	58,8		43	61
Глюкоза, ммоль/л	3,33–5,55	6,01	3,90		4,73	4,83
АлАТ/АсАТ, ед/л	11–25/23–44		15/26		10,7/20	2/28
СРБ, мг/дл	5,0	0,3	0,28		3,791	0,018
Мочевина, ммоль/л	3,15–7,58	6,0	2,9		2,2	3,2
Креатинин, мкмоль/л	27–42	40	38		17	
L-амилаза, ед/л	28–100	45			29	
КФК, ед/л	39–308			127		
ЩФ, ед/л	150–350		170,0	53		
Аммиак, мкмоль/л	20–60		3,6	33,3		
Ca/P, ммоль/л	2,2–2,7/1,33–2,06		2,37/ 1,62			
Железо, мкмоль/л	5–25,0		10,07			
ОЖСС, мкмоль/л	41,0–77,0		50,47			

Примечание. АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; КФК – креатинфосфокиназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки.

Таблица 2. Некоторые характеристики кислотно-щелочного состояния крови в период пребывания в стационаре
 Table 2. Some characteristics of the acid-base state of blood during hospitalization

Показатель	Норма	Дни в стационаре				
		1-й	5-й	10-й	19-й	30-й
pCO ₂ , мм рт. ст.	35–45	17,0	40,5	58,1	29,0	29,5
pO ₂ , мм рт. ст.	80–100	90,1	66,2	86,2	53,3	61,0
BE, ммоль/л	От –2,5 до +2,5	–11,8	–2,8	0,2	–2,7	–0,6
K ⁺ , ммоль/л	3,4–4,7	2,68	3,99	3,57	3,91	4,17
Na ⁺ , ммоль/л	138–145	130	153,7	141,5	1,17	129,7

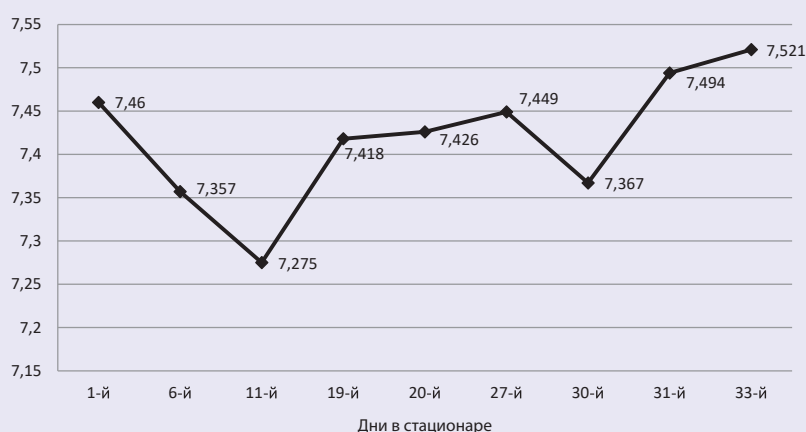


Рис. 1. Показатель кислотно-щелочного состояния (КЩС) – pH крови в период пребывания в стационаре.
 Норма КЩС 7,35–7,45.

Fig. 1. Indicator of acid-base condition – blood pH during hospitalization.

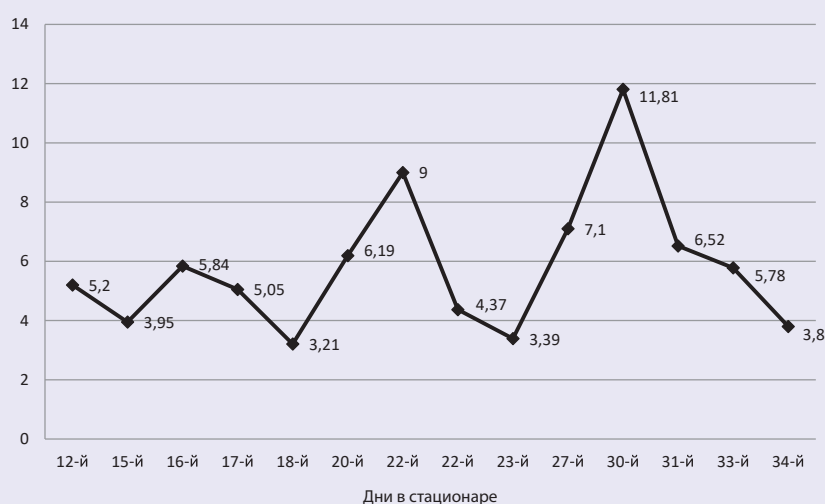


Рис. 2. Динамика изменения уровня лактата в крови в период пребывания в стационаре.
 Норма лактата в сыворотке крови 0,5–2,2 ммоль/л.

Fig. 2. The dynamics of changes lactate in the blood during hospitalization.

С целью выявления причины резкого ухудшения состояния ребенка проводились следующие исследования: электроэнцефалография — эпилептиформная активность не зарегистрирована; электромиография (стимуляционная, игольчатая) — данных, подтверждающих миогенный характер поражения, не получено; магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием — отмечены изменения в таламических областях, незначительная вентрикуломегалия. По данным люмбальной пункции (на 8-й день госпитализации), ликвор бесцветный, прозрачный, содержание белка 0,1 г/л; глюкозы 5,14 ммоль/л. На 9-й день болезни состоялся консилиум врачей, на котором выставлен диагноз: прогрессирующая нейромышечная патология недифференцированная, предположительно митохондриального генеза. Энцефаломиелопатический синдром с пароксизмальными расстройствами сознания. Болезнь накопления?

Проводилась метаболическая терапия, в том числе внутривенное введение витамина B_1 — 100 мг/сут, витамина B_2 — 100 мг/сут, L-карнитина — 500 мг/сут, цитофлавина 5 мл в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 50 мл/ч, а также 15% раствор димефосфона по 1,0 мл на 5 кг массы тела, прозерин по 0,4 мл 3 раза в день внутримышечно. Важно подчеркнуть, что на фоне терапии состояние ребенка значительно улучшилось: он оставался в сознании, не зависел от подачи кислорода, начал самостоятельно сидеть, ходил с поддержкой.

На 11-й день пребывания в стационаре стали известны результаты секвенирования ДНК (панель «Нервно-мышечные заболевания»), проведенного в лаборатории Геномед: была выявлена ранее не описанная гемизиготная мутация в 12-м экзоне гена *PDHA1*, приводящая к сдвигу рамки считывания. Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC, и, поскольку она нарушает синтез полноразмерного белка, ее следует расценивать как патогенную.

Ребенку установлен диагноз: митохондриальное заболевание, дефицит пируватдегидрогеназного комплекса. Мальчик выписан домой на 51-й день

пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение участкового педиатра и невролога с рекомендациями соблюдения диеты с высоким содержанием жиров (включение в рацион сливок, сливочного, оливкового масла, печени трески, жирных сортов рыбы, икры, мяса говядины, свинины, мясных бульонов, орехов, авокадо) и низким — углеводов. Пищу следует принимать часто, до 7 раз в сутки для исключения голодания. Назначена высокая доза витамина B_1 : Бенфогамма по 1 таблетке (150 мг) 2 раза в день длительным курсом. При обострении основного процесса в условиях стационара рекомендован переход на «кетогенную» диету.

Важно отметить, что при дальнейшем наблюдении за пациентом выявлена положительная динамика его состояния здоровья. В настоящее время в возрасте 5 лет 6 мес мальчик ходит самостоятельно, без поддержки, но непродолжительное время.

Заключение

Таким образом, дефицит пируватдегидрогеназы — одна из форм тяжелых наследственных энзимопатий, характеризующаяся нарушениями энергетического обмена и проявляющаяся неврологической симптоматикой. Диагностика основана на данных биохимического исследования крови (ацидоз, повышение уровня лактата и пирувата в крови), определения низкой активности фермента в тканях и результатах генетического исследования с выявлением мутаций генов, контролирующих субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса. Несмотря на отсутствие высокоэффективного лечения, в некоторых случаях течение заболевания облегчает применение препаратов витамина B_1 , а также соблюдение диеты с высоким содержанием жиров, что повышает качество жизни пациентов.

Необходимо помнить, что орфанные болезни обмена веществ в своем дебюте могут скрываться под маской многих других заболеваний со схожими проявлениями. Это затрудняет диагностику, приводит к поздней верификации диагноза, отсроченному началу лечения и в большинстве случаев к необратимым последствиям для пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Sperl W., Fleuren L., Freisinger P., Haack T.B., Ribes A., Feichtinger R.G. et al.* The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inher Metab Dis* 2015; 38 (3): 391–403. DOI: 10.1007/s10545-014-9787-3
2. *Patel K.P., O'Brien T.W., Subramony S.H., Shuster J., Stacpoole P.W.* The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105 (1): 34–43. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.032
3. Pyruvate dehydrogenase deficiency. 15.10. 2019. Genetics Home Reference web (National Library of Medicine of the
4. *Ciara E., Rokicki D., Halat P., Karkucińska-Więckowska A., Piekutowska-Abramczuk D., Mayr J. et al.* Difficulties in recognition of pyruvate dehydrogenase complex deficiency on the basis of clinical and biochemical features. The role of next-generation sequencing. *Mol Gen Metab Rep* 2016; 7: 70–76. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.03.004
5. *Castiglioni C., Verrigni D., Okuma C., Diaz A., Alvarez K., Rizza T. et al.* Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting

National Institutes of Health, an agency of the U.S. Department of Health and Human Services.) Web: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/pyruvate-dehydrogenase-deficiency#>

as isolated paroxysmal exercise induced dystonia successfully reversed with thiamine supplementation. Case report and mini-review. Eur J Paediatr Neurol 2015; 19 (5): 497–503. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.04.008

6. van Dongen S., Brown R.M., Brown G.K., Thorburn D.R., Boneh A. Thiamine-responsive and non-responsive patients

with PDHC-E1 deficiency: a retrospective assessment. JIMD Rep 2015; 15: 13–27. DOI: 10.1007/8904_2014_293

7. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 2015; 17 (9): 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177

Поступила: 10.12.19

Received on: 2019.12.10

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом

М.В. Полянская, И.Г. Васильев, В.А. Чадаев, А.А. Демушкина, Г.Ш. Хонджарян,
Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов

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

Surgical treatment of epilepsy in a teenager with tuberous sclerosis

M.V. Polyanskaya, I.G. Vasilyev, V.A. Chadaev, A.A. Demushkina, G.Sh. Khondkaryan,
N.N. Zavadenko, A.A. Alikhanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Туберозный склероз — один из генетически детерминированных нейрокожных синдромов, основным клиническим проявлением которого является фокальная эпилепсия, в большинстве случаев резистентная к медикаментозной терапии. Хирургическая тактика лечения долгое время не рассматривалась применительно к туберозному склерозу в связи с мультифокальностью поражения головного мозга. Однако новые инструментальные методы позволили выделить туберы — «водители», непосредственно ответственные за эпилептическую индукцию, которые, следовательно, могут являться мишенью для хирургического удаления. Представлен клинический случай лечения фармакорезистентной эпилепсии у девушки 17 лет с туберозным склерозом, сохранным психоневрологическим и когнитивным статусом, у которой удалось добиться полного регресса приступов после хирургического удаления одного из туберов. При помощи мультимодального комплекса обследований, включавшего магнитно-резонансную томографию высокого разрешения и инвазивный электроэнцефалографический мониторинг, среди множественных кортикальных туберов удалось выявить тубер-«индуктор», сопряженный с зоной эпилептической инициации. Данный участок коры головного мозга был подвергнут хирургической резекции. За весь период после операции (16 мес) не было отмечено ни одного приступа, противоэпилептические препараты отменены, улучшились когнитивные процессы, память. Таким образом, более чем у 50% пациентов с туберозным склерозом и фармакорезистентной эпилепсией может быть эффективной активная хирургическая тактика. Описанный случай подтверждает необходимость мультидисциплинарного обследования перед хирургической операцией больных с туберозным склерозом.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, фармакорезистентная эпилепсия, МРТ высокого разрешения, хирургическое лечение эпилепсии, тубер-«индуктор».

Для цитирования: Полянская М.В., Васильев И.Г., Чадаев В.А., Демушкина А.А., Хонджарян Г.Ш., Заваденко Н.Н., Алиханов А.А. Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 92–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-92-98

Tuberous sclerosis is one of the genetically determined neurodermal syndromes, characterized by focal epilepsy, which is resistant to drug therapy in most cases. Tuberous sclerosis has not been surgically treated for a long time due to the multifocal nature of brain damage. However, using new instrumental methods the surgeon can isolate tuber — “drivers”, responsible for epileptic induction, which, therefore, can be a target for surgical removal.

The article presents a clinical case of the treatment of pharmacoresistant epilepsy in a 17-year-old girl with tuberous sclerosis and normal neuropsychiatric and cognitive status; the surgeon managed to achieve a complete regression of seizures after the surgical removal of one of the tubers. Using a multimodal complex of examinations, including high-resolution magnetic resonance imaging and invasive electroencephalographic monitoring, the surgeon managed to identify the “inductor” tuber associated with the epileptic initiation zone among multiple cortical tubers. This section of the cerebral cortex was subjected to surgical resection. For the entire postoperative period (16 months) there were no seizures and antiepileptic drugs were canceled; cognitive processes, memory were improved. Thus, active surgical tactics may be effective in more than 50% of patients with tuberous sclerosis and pharmacoresistant epilepsy. This case confirms the need for a multidisciplinary examination prior to the surgery in patients with tuberous sclerosis.

Key words: children, tuberous sclerosis, pharmacoresistant epilepsy, high resolution MRI, surgical treatment of epilepsy, tuber-“inducer”.

For citation: Polyanskaya M.V., Vasilyev I.G., Chadaev V.A., Demushkina A.A., Khondkaryan G.Sh., Zavadenko N.N., Alikhanov A.A. Surgical treatment of epilepsy in a teenager with tuberous sclerosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-92-98

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Полянская Майя Владимировна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Российской детской клинической больницы, старший лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4468-7660

e-mail: m.polyan@gmail.com

Васильев Игорь Германович — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Чадаев Виктор Алексеевич — к.м.н., врач-невролог отделения нейрохирургии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Демушкина Алиса Анатольевна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения лу-

чевой диагностики Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Хонджарян Гарегин Шаенович — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0103-7422

Алиханов Алихан Амруллахович — д.м.н., проф., зав. отделением лучевой диагностики Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8097-7919.
119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Туберозный склероз (или болезнь Бурневилля–Прингла) — один из самых распространенных генетически детерминированных нейрокожных синдромов, который характеризуется образованием гамартом разных органов и систем, в первую очередь головного мозга, почек, сердца и кожи. Как известно, одним из первых и основных клинических проявлений туберозного склероза служит фокальная эпилепсия, которая в большом проценте случаев характеризуется резистентностью к медикаментозной терапии. Хирургическое лечение, доказавшее свою эффективность в лечении структурной эпилепсии у несиндромальных больных, долгое время не рассматривалось применительно к туберозному склерозу, который считался заведомо неоперабельным эпилептогенным состоянием в связи с мультифокальностью и вариабельностью поражения головного мозга. Однако новые инструментальные методы позволяют обнаруживать туберы-«водители», непосредственно ответственные за эпилептическую индукцию, которые, таким образом, могут служить мишенью для оперативного вмешательства. Это радикально изменило отношение к активной нейрохирургической тактике при данном заболевании. Как и при хирургическом лечении других эпилептогенных субстратов, оперативное вмешательство в более раннем возрасте у детей с туберозным склерозом сопряжено с более благоприятными исходами.

Представляем клинический случай лечения фармакорезистентной эпилепсии у девушки 17 лет с туберозным склерозом, у которой удалось добиться полной ремиссии приступов после хирургического удаления одного из туберов.

Клинический случай. Пациентка А., 17 лет, поступила на лечение в нейрохирургическое отделение Российской детской клинической больницы с диагнозом: структурная фармакорезистентная эпилепсия. Туберозный склероз. Пролапс митрального клапана.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с возраста 3,5 года, когда впервые появились приступы с закатыванием глаз, подергиваниями рта, отключением сознания. Девочка была консультирована эпилептологом по месту жительства, по его рекомендации начата противоэпилептическая терапия — получала топирамат 300 мг/сут, на фоне приема которого за 2 мес постепенно была достигнута ремиссия. В возрасте 6 лет в связи с возобновлением приступов в терапевтическую схему был введен депакин, начато снижение дозировки топирамата. На этом фоне приступы видоизменились: появились замирания, оседания на пол, миоклонии в правых конечностях. Прием топирамата был возобновлен, и в течение одного года приступов не отмечалось. Несмотря на продолжающуюся терапию, через полгода приступы возобновились с прежней частотой. Девочке назначались комбинации 2–3 препаратов в различных сочетаниях (левэтирацетам, перампанел, окскарбазепин, ламотриджин), на фоне терапии

приступы продолжались с частотой 3–4 раза в неделю. В психоневрологическом отделении №1 РДКБ ребенок наблюдался с 9 лет. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), проведенной в возрасте 8 лет, зарегистрирован эпилептический очаг, локализованный в правой височно-теменной области.

Ранний неонатальный период, раннее развитие ребенка до 3,5 года — без особенностей. Наследственность не отягощена. Девочка — правша. При обследовании сердечно-сосудистой системы выявлен пролапс митрального клапана. Непосредственно до поступления в РДКБ (возраст 17 лет, масса тела 48 кг) принимала перампанел 8 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, окскарбазепин 1200 мг/сут.

В момент поступления девочка предъявляла жалобы на эпилептические приступы, эпизодические интенсивные головные боли, в том числе на фоне повышения артериального давления до 150 мм рт.ст. При поступлении состояние ближе к средней тяжести по заболеванию. На коже туловища и конечностей — множественные депигментированные пятна, единичные мелкие ангиофибромы лица.

В неврологическом статусе менингеальных и общемозговых симптомов нет. Глазодвигательных нарушений нет. Фотореакция живая. Движения конечностей в полном объеме. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы средней живости, симметричные с двух сторон. Со стороны координаторной сферы отмечалась негрубая интенция и дисметрия при проведении пальце-носовой пробы с двух сторон.

В анализах (коагулограмма, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) без особенностей.

Данные инструментальных исследований: на магнитно-резонансной томограмме обнаружена картина, типичная для туберозного склероза: кортикальные туберы, разнокалиберные субэпендимальные узлы в стенках боковых желудочков, справа на уровне отверстия Монро субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома диаметром около 11 мм, без признаков обструкции, ликвородинамика не нарушена. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) по эпилептическому протоколу высокого разрешения обращал внимание тубер, расположенный в проекции верхней височной извилины справа, сопряженный с зоной фокальной корковой дисплазией, возможно, распространяющейся в среднюю височную извилину и правый оперкулум (рис. 1).

При длительном видео-ЭЭГ-мониторинге с монтажной схемой «10–10» регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность, наиболее устойчиво представленная в правых задневисочных, центрально-теменно-затылочных-височных отделах с вовлечением центрально-вертексных (максимально под электродами СР6 С6 С4 СР4) и вертексных отделов. Кроме того, были зарегистрированы

приступы в виде фокального эпилептического миоклонуса мимической мускулатуры, преимущественно (или изолированно) слева, часто с участием плечевого пояса, рук и ног (с преобладанием также в левых конечностях), однократно — с развитием вторично-генерализованного судорожного приступа. Инициальной зоной эпилептических приступов являлась правая задневисочно-теменная область.

Результаты всех обследований были представлены для обсуждения на консилиуме мультидисциплинарной экспертной бригады, состоящей из невролога-эпилептолога, нейрохирурга, нейрорадиолога-эксперта в области эпилептической нейровизуализации и педиатра. По результатам консилиума было принято решение о целесообразности хирургической тактики лечения с предварительным инвазивным электроэнцефалографическим мониторингом в рамках подготовки перед хирургической операцией.

В нейрохирургическом отделении РДКБ пациентке были имплантированы погружные инвазивные кортикографические электроды с использованием безрамного стереотаксиса; контрольная компьютерная томография показала оптимальное позиционирование электродов (рис. 2). Инвазивный кортикографический мониторинг продолжался на протяжении 4 сут. Исследование позволило локализовать эпилептический очаг в задних отделах верхней височной извилины и области верхней теменной доли справа.

В том же отделении пациентке были выполнены костнопластическая трепанация костей свода черепа, резекция двух участков коры правого полушария с электрокортикографическим сопровождением и использованием нейронавигационной системы. Резекции подверглись задний сегмент верхневисочной извилины и область верхней теменной доли. Удаленные фрагменты были направлены на гистологическое исследование. Интраоперационный кортикографический контроль участков коры вокруг резецированных туберов не выявил иктальной активности.

Послеоперационный период характеризовался гладким течением. На 8-е сутки сняли швы и пациентка была выписана домой. За время наблюдения после операции эпилептических приступов не наблюдалось.

Контрольный осмотр через 16 мес — за весь период после операции не было отмечено ни одного приступа, противоэпилептические препараты отменены. Улучшились когнитивные процессы, память.

По данным микроскопического и иммуногистохимического исследования резецированных фрагментов обращает внимание нарушение радиальной и тангенциальной ламинации кортекса, граница серого и белого вещества размыта, в белом веществе отмечается гетеротопия NeuN+ нейронов. Как в коре, так и в белом веществе определяются крупные баллонные клетки с обильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными «светлыми» ядрами. Встречаются также

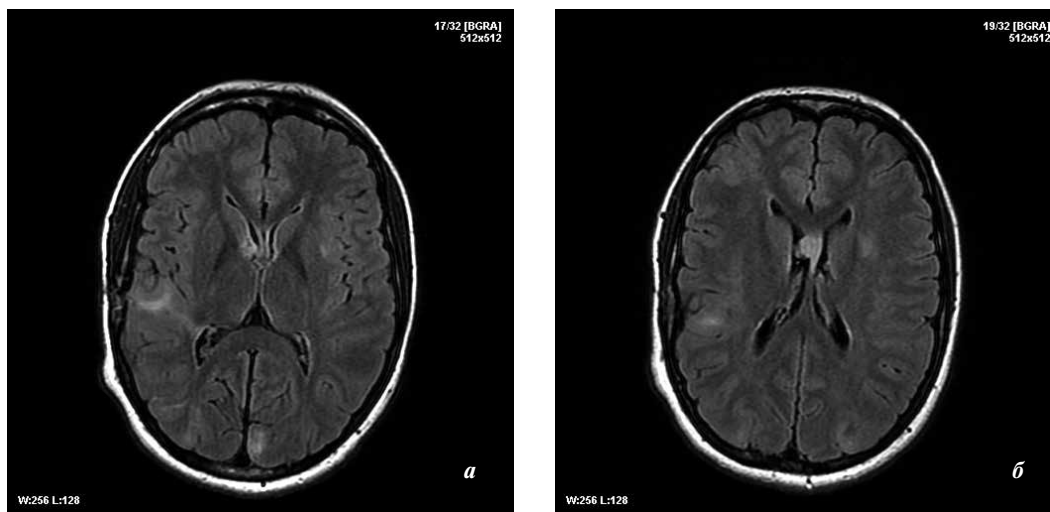


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма (собственное исследование).

а — последовательность T2 FLAIR в аксиальной проекции демонстрирует крупный кортикальный тубер в коре левого задневисочно-теменного региона. Характерный «полулунный» ободок повышения сигнала сопряжен с отчетливо визуализирующимся трансмантальным «ходом», направленным в сторону гомолатерального бокового желудочка — атрибут фокальной кортикальной дисплазии типа 2В. На данном срезе отмечается также кортикальный тубер в парасагиттальной коре левой затылочной доли; б — срез на уровне третьего желудочка демонстрирует субэпендимальное гигантоклеточное образование, локализованное вблизи отверстия Монро в просвет переднего рога правого бокового желудочка.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (own research).

а — the axial T2 FLAIR shows a large cortical tuber in the left posterior temporal-parietal region, associated with a clearly visualized transmantial sign (focal cortical dysplasia type 2B). A cortical tuber in the parasagittal cortex of the left occipital lobe is also noted on this section; б — projection at the level of the third ventricle. Subependymal giant cell astrocytoma near the Monroe hole in the lumen of the anterior horn of the right lateral ventricle.

крупные дисморфичные нейроны, некоторых из них содержат по два ядра. Заключение: с учетом клинических данных морфологическая картина соответствует кортикальному туберу (рис. 3).

Обсуждение

По статистическим оценкам, в мире насчитывается 1–2 млн человек, страдающих туберозным склерозом (или болезнью Бурневилля–Прингла) независимо от расы, этнической группы и пола,

с предполагаемой распространенностью заболевания 1:6000 новорожденных [1]. Ответственными за развитие туберозного склероза определены супрессорные опухолевые гены: *TSC1*, расположенный на хромосоме 9 и кодирующий белок гамартин, и *TSC2*, расположенный на хромосоме 16 и кодирующий белок туберин [2]. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, с частотой мутаций *de novo* до 70% [3], при этом степень тяжести клинических проявлений болезни

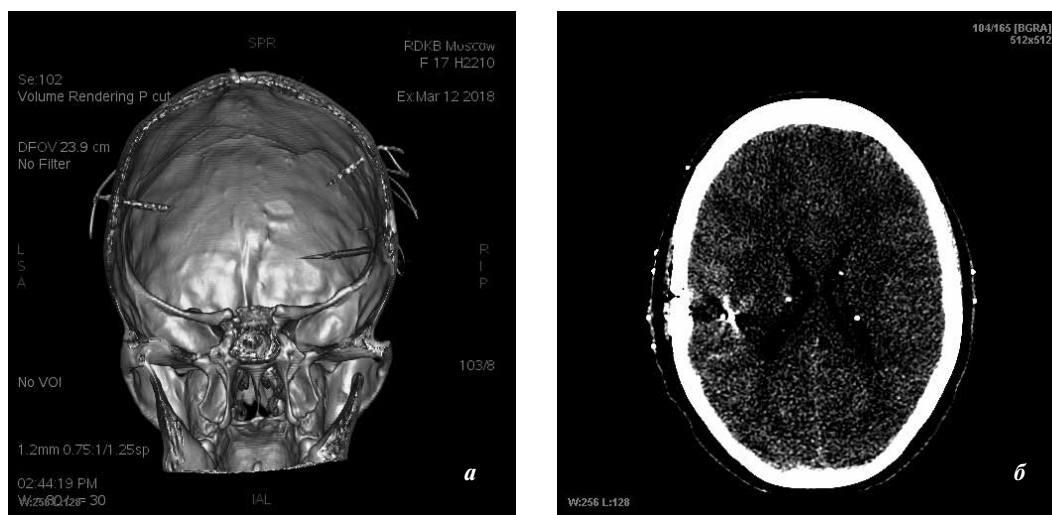


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма (собственное исследование).

а — трехмерная костная реформация демонстрирует позицию установленных погружных электродов; б — аксиальный срез на уровне боковых желудочков; идентифицируются множественные кальцинированные субэпендимальные узлы, локализованные в латеральных стенках боковых желудочков, а также визуализируется позиция одного из погружных электродов в правой височно-теменной области.

Fig. 2. Multislice CT (own research).

а — 3D bone reformation demonstrates the position of the inserted electrodes; б — axial CT — multiple calcified subependymal nodes are identified, localized in the lateral walls of the lateral ventricles.

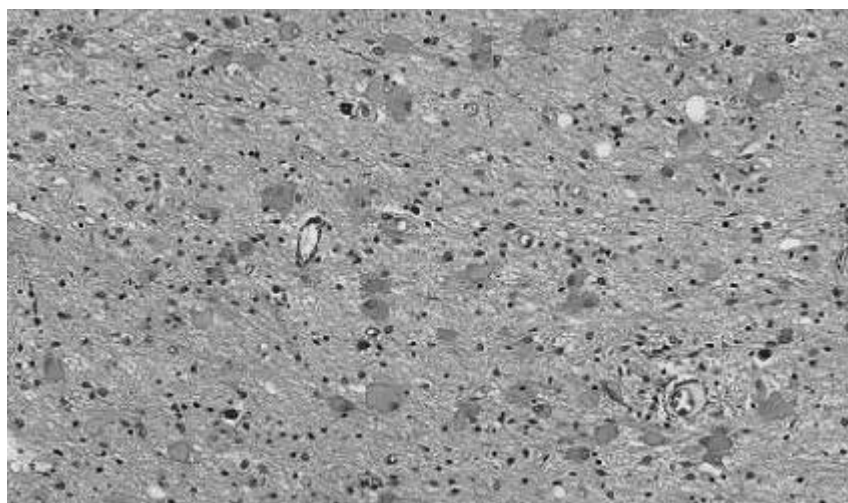


Рис. 3. Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином.

Как в коре, так и в субкортикальном белом веществе определяются крупные баллонные клетки с обильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными «светлыми» ядрами. Встречаются также крупные дисморфичные нейроны, некоторые из них содержат по два ядра. Описание соответствует кортикальному туберу (с согласия А.П. Эктовой).

Fig. 3. Histological, HE. Both in the cortex and in the subcortical white matter are determined large balloon cells with abundant cytoplasm and “bright” nuclei. Large dysmorphic neurons are also found, some of which contain two nuclei each. Description corresponds to cortical tuber (with the consent of A.P. Ektova).

среди индивидуумов широко варьирует от легких форм до тяжелых поражений многих органов и систем [4–6].

Туберозный склероз характеризуется триадой основных изменений в головном мозге, включающей субэпендимальные узелки, субэпидемальные гигантоклеточные астроцитомы и корковые/субкортикальные туберы. Эти изменения имеются у большинства детей с туберозным склерозом и сопряжены с развитием резистентной к лечению эпилепсии [7–9]. Эпилептические приступы являются наиболее распространенным симптомом туберозного склероза, причем в большом проценте случаев эпилепсия развивается в течение первых лет жизни [10]. Нередко эпилепсия дебютирует в виде инфантильных спазмов, однако большинство пациентов с туберозным склерозом в дальнейшем демонстрируют различные типы эпилептических приступов, включая простые и сложные фокальные приступы и приступы с вторичной генерализацией [11].

Известно, что неконтролируемые эпилептические приступы у детей способствуют задержке развития, нарушению когнитивного и поведенческого статуса, в том числе с проявлением агрессии и расстройств аутистического спектра, которые у детей с данным заболеванием описаны как нервно-психические расстройства, ассоциированные с туберозным склерозом [12]. В частности, раннее начало судорожных приступов у данной категории пациентов обычно приводит к тяжелым формам умственной отсталости, поэтому ранняя диагностика заболевания и контроль над приступами являются приоритетной задачей современной неврологии и нейрохирургии [13–15].

Всем детям с неврологическими проявлениями туберозного склероза, даже в отсутствие приступов, показаны видео-ЭЭГ-мониторинг и МРТ головного мозга каждые 1–3 года до достижения 20–25 лет с целью динамического наблюдения [16–17]. При невозможности выполнить МРТ у таких пациентов оправдано выполнение компьютерной томографии головного мозга, которое может продемонстрировать типичную для пациентов с туберозным склерозом картину — кальцифицированные туберы и субэпендимальные узелки, а также наличие субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов с вероятным развитием обструктивных ликвородинамических нарушений.

Основной метод лечения эпилепсии у больных туберозным склерозом в настоящее время — медикаментозная терапия с подбором одного или нескольких противоэпилептических препаратов, причем при назначении того или иного препарата рекомендуется учитывать тип приступов [14, 17]. Международная группа консенсуса по комплексу туберозного склероза (The International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group) рекомендует

вигабатрин как препарат выбора для лечения эпилепсии, в том числе в виде инфантильных спазмов у детей с туберозным склерозом [17–19]. Адренокортикотропный гормон (натуральный или синтетический) и преднизолон показали свою эффективность и предлагаются как альтернатива вигабатрину в случаях инфантильных спазмов и гипсаритмии; ГАМКергические противоэпилептические препараты, помимо вигабатрина, такие как топирамат, карбамазепин и окскарбазепин также используются в качестве терапии второй линии при фокальных приступах [20]. Кроме того, в последних исследованиях у детей с туберозным склерозом и рефрактерной эпилепсией продемонстрирована эффективность ингибиторов mTOR, такие как эверолимус и сиролимус [21, 22]. Эверолимус в 2012 г. был зарегистрирован в России для лечения осложнений туберозного склероза (в первую очередь субэпидемальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом почек), а также изучается его эффективность при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом [23, 24], в том числе у детей младше 2 лет.

Несмотря на наличие множества противоэпилептических препаратов, эпилепсия при туберозном склерозе часто имеет прогрессирующее течение, приобретая рефрактерный характер по отношению к медикаментозной терапии [25].

Хирургическое лечение, доказавшее свою эффективность при лезиональной эпилепсии у больных структурными нарушениями головного мозга (кортикальными дисплазиями, эпилептогенными опухолями и др.), долгое время не рассматривалось применительно к пациентам с туберозным склерозом. Данное заболевание считалось заведомо неоперабельным состоянием в связи с мультифокальностью и вариабельностью поражения головного мозга. Однако новые современные инструментальные методы позволяют выявлять туберы-«водители», непосредственно ответственные за эпилептическую индукцию, которые, таким образом, могут служить мишенью для оперативного вмешательства, что радикально изменило отношение к нейрохирургической тактике при туберозном склерозе.

Так, было показано, что у 55–60% пациентов удается добиться полного регресса приступов в послеоперационном периоде, тогда как примерно у 40% прооперированных больных с туберозным склерозом приступы сохраняются [26]. При этом раннее хирургическое вмешательство может увеличить вероятность благоприятного исхода даже у пациентов с мультиочаговым поражением, что наилучшим образом сказывается на развитии ребенка [27]. У пациентов с туберозным склерозом и медикаментозно резистентной эпилепсией, которые не соответствуют критериям для резекций, а также при неэффективности операций могут быть применены

паллиативные хирургические методы, такие как стимуляция блуждающего нерва, применяемая для снижения частоты и тяжести приступов, и каллозотомия, целью которой является ограничение распространения икталных разрядов путем разобщения полушарий головного мозга [27, 28].

При медикаментозно резистентной эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом рекомендована комплексная оценка всех данных с привлечением мультидисциплинарной группы в медицинском центре, специализирующемся на хирургическом лечении эпилепсии, а также выполнение мультипараметрической МРТ с высоким разрешением и дополнительными МР-последовательностями. При конкордантности клинических, электрофизиологических данных и результатов МРТ может быть достаточно проведения неинвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга, при этом инвазивный ЭЭГ-мониторинг с использованием субдуральных электродов может быть необходим в случаях регистрации множественных эпилептогенных зон или для уточнения границ зоны резекции [27].

МР-картина туберозного склероза достаточно специфична и обычно не представляет сложности для нейрорадиолога (за исключением случаев с одиночным тубером в отсутствие остальных проявлений). Вопрос о локализации очага эпилептической активности именно в туберах до настоящего времени открыт; многие авторы признают индукторами эпилептических приступов кортикальные туберы, в то время как другие предполагают, что эпилептогенная область может находиться и за пределами туберов или даже на расстоянии от них [29]. Определение предположительного тубера-«водителя» при МРТ — одна из важных задач предоперационной диагностики. По данным литературы, эпилептогенными считаются туберы, сопряженные с фокальной кортикальной дисплазией (наиболее вероятно,

типа 1b), нередко с характерной трансмантальной дорожкой повышенного сигнала на T2 и FLAIR изображениях [29]. Аналогичную картину мы наблюдали в представленном случае.

Заключение

Несмотря на то что в арсенале эпилептолога появились новые противоэпилептические препараты, современные мультипараметрические диагностические алгоритмы, а также модернизированные хирургические подходы, лечение эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом остается сложной задачей. Согласно современным представлениям более чем у 50% пациентов может быть эффективна активная хирургическая тактика, особенно в случаях раннего оперативного вмешательства после тщательного предоперационного обследования пациента, имеющего целью точную и корректную локализацию эпилептического очага. Поскольку ранний контроль над судорогами может благоприятно влиять на темпы развития ребенка, вопрос об оперативном лечении должен быть поставлен как можно раньше.

В нашем случае противоэпилептическое хирургическое вмешательство было проведено девушке 17 лет с сохранным психоневрологическим и когнитивным статусом, длительным анамнезом приступов и терапии различными комбинациями противоэпилептических препаратов. Операция в данном случае имела целью не сохранение высших психических и моторных функций пациентки, а улучшение качества жизни за счет купирования приступов и избавления от постоянного приема противоэпилептических препаратов. Представленное наблюдение подтверждает необходимость мультидисциплинарного предоперационного обследования больных с туберозным склерозом для решения вопроса об эффективности и перспективах противоэпилептического хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Tuberous sclerosis fact sheet. NIH publication number 07-1846 2014 [webpage on the Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2014 [updated April 16, 2014]. Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/detail_tuberous_sclerosis.htm
2. Huang J., Dibble C., Matsuzaki M., Manning B. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2. *Mol Cell Biol* 2008;28:4104–4115. DOI: 10.1128/MCB.00289-08.
3. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMra055323
4. Wang S., Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2021–2030. DOI: 10.2147/NDT.S51789
5. Lewis J.C., Thomas H.V., Murphy K.C., Sampson J.R. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004; 41(3): 203–207. DOI: 10.1136/jmg.2003.012757
6. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Монография. Под ред. М.Ю. Дорофеевой. М.: Адаре, 2017; 290. [Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment. Monography. M.Yu. Dorofeeva (ed.). Moscow: Adare, 2017; 290. (in Russ.)]
7. Yates J.R., Maclean C., Higgins J.N., Humphrey A., le Maréchal K., Clifford M. et al. Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96(11): 1020–1025. DOI: 10.1136/adc.2011.211995.
8. Joinson C., O'Callaghan F.J., Osborne J.P., Martyn C., Harris T., Bolton P.F. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis

- complex. *Psychol Med* 2003; 33(2): 335–344. DOI: 10.1017/s0033291702007092
9. Vignoli A., La Briola F., Turner K., Scornavacca G., Chiesa V., Zambrelli E. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013; 54(12): 2134–2142. DOI: 10.1111/epi.12430
 10. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S., Muzykewicz D., Thiele E.A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236–1241. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x
 11. Riikonen R., Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(3): 203–209. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16926.x
 12. de Vries P.J., Whittemore V.H., Leclezio L., Byars A.W., Dunn D., Ess K.C. et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004
 13. Zaroff C.M., Devinsky O., Miles D., Barr W.B. Cognitive and behavioral correlates of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 847–852. DOI: 10.1177/08830738040190110101
 14. de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski D.J., Whittemore V.H., Thiele E.A., editors. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features*. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010; 229–267.
 15. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigeveno F., Curatolo P. Longterm neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011; 22(4): 735–739. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037
 16. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R. TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(6): 582–586. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.05.004
 17. Krueger D.A., Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002
 18. Camposano S.E., Major P., Halpern E., Thiele E.A. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1186–1191. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01589.x
 19. Elterman R.D., Shields W.D., Bittman R.M., Torri S.A., Sagar S.M., Collins S.D. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010; 25(11): 1340–1347. DOI: 10.1177/0883073810365103
 20. Overwater I.E., Bindels-de-Heus K., Rietman A.B., Ten Hoopen L.V., Vergouwe Y., Moll H.A. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015; 56: 1239–1245. DOI: 10.1111/epi.13050
 21. Overwater I.E., Rietman A.B., Bindels-de Heus K., Looman K.W., Rizopoulos D., Sibindi T.M. et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: a randomized controlled trial. *Neurology* 2016; 87: 1011–1018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003077
 22. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 281–289. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028
 23. Miller J.W. Treating epilepsy in tuberous sclerosis with everolimus: getting closer. *Epilepsy Curr* 2014; 14: 143–144. DOI: 10.5698/1535-7597-14.3.143
 24. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., Ikeda H., Polster T., Nabbout R. et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388: 2153–2163. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2
 25. Overwater I.E., Bindels-De Heus K., Rietman A.B., Ten Hoopen L.W., Vergouwe Y., Moll H.A. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015; 56: 1239–1245. DOI: 10.1111/epi.13050
 26. Fallah A., Guyatt G.H., Snead O.C. III, Ebrahim S., Ibrahim G.M., Mansouri A. et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013; 8: e53565. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0053565
 27. Arya R., Tenney J.R., Horn P.S., Greiner H.M., Holland K.D., Leach J.L. et al. Long-term outcomes of resective epilepsy surgery after invasive presurgical evaluation in children with tuberous sclerosis complex and bilateral multiple lesions. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15: 26–33. DOI: 10.3171/2014.10.PEDS14107
 28. Elliott R.E., Carlson C., Kalhorn S.P., Moshel Y.A., Weinert H.L., Devinsky O. et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009; 16(3): 454–460. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.08.018
 29. Holthausen H., Pieper T., Eitel H., Kudernatsch M. Хирургическое лечение эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом. *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(1): 40–46. [Holthausen H., Pieper T., Eitel H., Kudernatsch M. Surgical treatment of epilepsy in patients with tuberous sclerosis. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2015; 10(1): 40–46. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-40-46. (in Russ.)]

Поступила: 09.12.19

Received on: 2019.12.09

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Медицинские и правовые проблемы выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой массой тела

Г.Н. Комкова¹, А.В. Басова²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Саратов, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Medical and legal problems of nursing children with extremely low body weight

G.N. Komkova¹, A.V. Basova²

¹Chernyshevsky Saratov State Research University, Saratov, Russia;

²Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Проведен анализ российского законодательства, научной литературы и правоприменительной практики по вопросу регламентирования выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой массой тела. Использован материал нормативно правовых актов, научных статей и судебных решений по данной теме. Выявлены проблемы правового регулирования оказания медицинской помощи новорожденным детям с экстремально низкой массой тела, а также факты ущемления прав врачей в случаях невыхаживания таких детей. Сделаны выводы, что правовое регулирование медицинской помощи детям с экстремально низкой массой тела нуждается в дальнейшем совершенствовании, требует тщательного экспертного анализа медицинскими специалистами, так как с юридической точки зрения оно не обеспечивает баланс интересов детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, их родителей и врачей.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, экстремально низкая масса тела, дети-инвалиды, защита прав врачей.

Для цитирования: Комкова Г.Н., Басова А.В. Медицинские и правовые проблемы выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 99–103. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-99-103

The authors analyzed the Russian legislation, scientific literature and law enforcement practice on the nursing of newborns with extremely low body weight. They used the normative legal acts, scientific articles and court decisions on this topic. There were identified the problems of legal regulation of medical care to newborns with extremely low body weight, as well as the facts of infringement of the rights of doctors in cases of mortality of such children.

The authors concluded that the legal regulation of medical care for children with extremely low body weight requires further improvement, careful analysis by medical specialists, since from a legal point of view there is no balance between the interests of children born with extremely low body weight, their parents and doctors.

Key words: newborn child, extremely low body weight, children with disabilities, protection of the rights of doctors.

For citation: Komkova G.N., Basova A.V. Medical and legal problems of nursing children with extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 99–103 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-99-103

Развитие прогрессивных медицинских технологий связано с появлением ряда проблем, о которых создатели данных технологий не могли даже подозревать. Это мнение можно отнести и к появлению на свет недоношенных детей, которые ранее были обречены на гибель, однако с развитием медицины имеют возможность для выживания. В российском законодательстве в 2012 г. приказом Минздравсоцразвития были уточнены критерии рождения детей,

рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): срок беременности 22 нед и более; масса тела ребенка при рождении 500 г и более; длина тела ребенка при рождении 25 см и более, если речь идет не о многоплодной беременности. В 2013 г. был добавлен еще один критерий – срок беременности менее 22 нед или масса тела ребенка при рождении менее 500 г или (в случае, если масса тела при рождении неизвестна) длина тела ребенка менее 25 см при продолжительности жизни более 168 ч после рождения (7 сут) [1].

Живорождением до 2012 г. считалось полное изгнание или извлечение «продукта» зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, но с признаками жизни после изгнания (дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины, произвольные движения мускулатуры) [2]. С вступлением вышеуказанного приказа в действие живорождением считается момент отделения не «продукта», а «плода» при сроке беременности 22 нед с массой и длиной тела новорожденного 500 г и 25 см соответственно.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Комкова Галина Николаевна — д.ю.н., проф., засл. юрист РФ, зав. кафедрой конституционного и муниципального права юридического факультета Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, ORCID: 0000-0002-2572-2443

e-mail: komkova_galina@mail.ru

410012 Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Басова Алла Викторовна — к.ю.н., доц. кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0001-9155-5957

410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

При многоплодной беременности антропометрические данные плода могут быть меньше.

Мертворождением считалась смерть «продукта» зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности. На смерть указывало отсутствие у «продукта» зачатия признаков жизни. С 2012 г. мертворождением считается момент отделения «плода» от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 нед и более, при массе тела новорожденного 500 г и более (менее 500 г при многоплодных родах) или (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна) при длине тела новорожденного 25 см и более в отсутствие у новорожденного признаков живорождения.

До 2012 г. в органах ЗАГС подлежали регистрации (выдаче свидетельства о рождении) дети, родившиеся живыми или мертвыми с массой тела 1000 г и более, а также дети с длиной тела 35 см и более, если масса тела ребенка была неизвестна. Ребенок, родившийся с массой тела от 500 до 999 г, подлежал регистрации в органах ЗАГС только в случае, если он прожил более 168 ч после рождения, т.е. более 7 сут. Если такой ребенок умирал, не прожив указанного времени, смерть не регистрировалась, так как считалось, что был рожден не ребенок, а «продукт» зачатия [2].

С 2012 г. свидетельство о рождении на ребенка, родившегося мертвым, не выдается. Медицинское свидетельство о рождении ребенка медицинской организацией выдается в соответствии с действующими критериями живорождения, поэтому данное свидетельство на детей, родившихся при сроке беременности менее 22 нед (с массой тела менее 500 г) выдается, если ребенок прожил более 168 ч после рождения (7 сут) [1, 3].

Новые требования, предъявляемые к критериям живорождения, повлекли за собой новые обязанности и ответственность врачей — акушеров-гинекологов и неонатологов, а также необходимость для перинатальных центров создавать условия для выхаживания недоношенных детей массой тела 500 г. Так, в случае рождения ребенка при сроке беременности 22 нед с признаками живорождения врачи обязаны обеспечить новорожденному проведение реанимационных мероприятий и последующие этапы его выхаживания. Реанимационные мероприятия мертворожденным на данном сроке беременности не предусмотрены действующим законодательством.

Накоплен уже семилетний опыт осуществления реанимационных мероприятий, интенсивной терапии и использования этапов выхаживания детей с экстремально низкой (до 1000 г), очень низкой массой тела (до 1500 г). Однако необходимость перехода на рекомендованные ВОЗ критерии рождения детей все еще широко обсуждается медицинским сообществом, так как является сложной задачей, требующей высокой квалификации врача и обеспечения

медицинских организаций высокотехнологичным оборудованием. Для решения данной задачи необходимо предпринимать дополнительные организационные, правовые и финансовые меры.

Переход на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения недоношенных детей, с одной стороны, можно оценить положительно, так как внедрение новых стандартов привело к развитию педиатрии, реанимации, интенсивной терапии, неонатологии и других направлений медицины. В 2013 г. была принята государственная Программа развития перинатальных центров в Российской Федерации, рассчитанная на 2013–2017 гг. [4]. Задачи программы: строительство региональных перинатальных центров; подготовка медицинских кадров для работы в них; совершенствование территориальной модели оказания акушерской и неонатологической помощи; повышение эффективности перинатальной помощи и снижение материнской и младенческой смертности.

В рамках реализации поставленных Правительством РФ задач было построено более 30 перинатальных центров в различных субъектах РФ, произведена модернизация регионального здравоохранения за счет субсидий из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского образования (ОМС). Отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных перинатальных центров обеспечены уникальным оборудованием, позволяющим выхаживать детей, родившихся с критически низкой массой тела.

Выездные реанимационно-консультативные бригады отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных позволяют максимально приблизить неонатальную реанимационную помощь к младенцам и обеспечить максимально щадящую их транспортировку в центр. Например, только за 2014 г. выездной реанимационно-консультативной бригадой Областного перинатального центра Ярославской области было выполнено 390 выездов, транспортированы 379 новорожденных [5]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенным новорожденным обеспечиваются современные виды респираторной поддержки, парентерального питания, антибиотикотерапии. В отделениях реанимации новорожденных работают высококвалифицированные врачи и медицинские сестры.

Тем не менее появление на свет большого количества недоношенных детей с критически малой массой тела поставило перед медиками, родителями, психологами вопрос об их дальнейшем полноценном существовании. Так, введение новых критериев живорождения оценивается весьма критично некоторыми ведущими специалистами здравоохранения. В феврале 2018 г. заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Башкирского государственного медицинского университета проф. В.Л. Юлдашев

выступил на заседании Совета по науке при главе республики с предложением отказаться от выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела (500–600 г) в связи с тем, что большинство из них становятся инвалидами с расстройствами зрения, слуха, нервной системы. Данную инициативу поддержал оренбургский врач и юрист, доктор медицинских наук С.С. Макшанцев, считающий, что новейшие медицинские технологии обрекают этих детей и их родителей на мучительную жизнь [6].

Руководитель Ассоциации врачей Республики Алтай Ф.Ф. Федотов разделяет мнение коллег и указывает на то, что «в самых экономически развитых странах смертность детей с экстремально низкой массой тела достигает 70%, а при массе от 500 до 750 г — до 90%. Из выживших 70% являются инвалидами тяжелой и средней степени, каждый третий — слепой, каждый четвертый — с детским церебральным параличом и многое другое» [7]. Президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН проф. В.Н. Серов считает, что бороться за жизнь детей с экстремально низкой массой тела нужно, но нельзя считать, что это большое благо. Перинатальные центры построены, методики и технологии существенно улучшаются, но прогноз для этих детей далеко не всегда положительный, и через некоторое время общество обнаружит, что детей с пороками развития стало больше [7]. Специалисты указывают на то, что эффективность выхаживания напрямую зависит от массы тела ребенка при рождении, положительный прогноз наблюдается при массе тела ребенка 750 г и более [8].

По данным Росстата детей-инвалидов в России становится больше с каждым годом. Так, в 2016 г. их было 617 тыс., в 2017 г. — 636 тыс., в 2018 г. — 651 тыс., тогда как численность инвалидов старше 18 лет, напротив, постепенно снижается. В 24,3% случаев у детей-инвалидов диагностируются психические расстройства и расстройства поведения, у 23,2% — болезни нервной системы, у 17,7% — врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения [9].

Официальной информации о численности детей-инвалидов в России, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в открытом доступе нет. По данным детской городской клинической больницы №8 г. Челябинска, дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела, в 100% случаев имеют пороки сердца и дыхательные нарушения, а 6,8% детей еще на стадии выхаживания устанавливается инвалидность [10].

При исследовании 122 пациентов в возрасте от 5 до 8 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, было показано, что у этих детей значительно чаще встречаются все формы нарушения нервно-психического развития, а именно общее отставание интеллектуального развития,

расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, трудности школьного обучения, нарушения координации движений, энурез и т.д. Родители детей жаловались на то, что ребенок растет мнительным, крикливым, жестоким по отношению к другим, часто дерется, испытывает беспричинное волнение, неуверенность в себе [11].

Детские врачи-неонатологи достаточно сдержанно относятся к законодательному решению выхаживать детей с экстремально низкой массой тела. В 2018 г. в результате анонимного опроса 45 врачей-неонатологов Волгоградской области было установлено, что только 33,3% опрошенных абсолютно уверены в правильности данного решения, 20% считают решением скорее правильным, чем неправильным, 37,8% имеют негативное мнение по этому вопросу, а 8,9% не определились с ответом [12]. Приведенные цифры свидетельствуют о дискуссионности вопроса о необходимости выхаживания детей с экстремально низкой массой тела.

Интересен опыт США, где были проведены исследования в области изучения возможностей неонатологов правильно прогнозировать жизнеспособность новорожденных и определять целесообразность проведения реанимационных мероприятий на основе следующих критериев: жизнеспособность ребенка, положительный ответ на первичную реанимацию, качество жизни. В результате был сделан вывод, что целесообразность и объем реанимационных мероприятий должны определяться неонатологами самостоятельно в зависимости от состояния ребенка и его ответа на первичную помощь [13].

В связи с этим, по нашему мнению, необходимо информирование беременных женщин о последствиях выхаживания плода с экстремально низкой массой тела, а также получение их предварительного информированного согласия на проведение реанимационных мероприятий в отношении детей, родившихся при сроке беременности менее 22 нед, которое необходимо подписывать при постановке беременной женщины на учет в медицинскую организацию. Только в этих случаях врачам перинатальных центров следует осуществлять интенсивные реанимационные мероприятия по выхаживанию таких детей.

Другим негативным моментом, связанным с введением новых критериев живорождения, является применение мер уголовной ответственности к врачам в случае гибели новорожденного ребенка. Новые критерии живорождения детей служат причинами обвинений врачей по ст. 105, ст. 109, ст. 124 Уголовного кодекса Российской Федерации, а именно по обвинениям в убийстве, причинении смерти по неосторожности, неоказании помощи больному. Врачи, оказывающие медицинскую помощь детям с экстремально низкой массой тела, находятся в сложной ситуации, поскольку в большей степени, чем раньше, подверга-

ются риску привлечения к уголовной ответственности из-за более высокой смертности таких детей при проведении реанимационных мероприятий, а также на последующих этапах выхаживания.

Калужский областной суд в декабре 2018 г. признал акушера-гинеколога, заведующую отделением, в котором проходили роды, виновной в смерти ребенка, родившегося на сроке 30 нед беременности с экстремально низкой массой тела — 650 г и назначил ей наказание в виде лишения свободы на срок 2 года с лишением права заниматься медицинской деятельностью, связанной с приемом родов, на срок 2 года. Судмедэкспертиза установила, что ребенок родился с признаками жизни (с пульсирующей пуповиной и признаками дыхания), но из-за отсутствия необходимого оборудования и медикаментов в медицинской организации ребенка спасти не удалось. Врач своей вины не признала, поскольку неоднократно ставила перед руководством вопрос о приобретении недостающего оборудования, но ее заявки не выполнялись. Однако суд это во внимание не принял [14].

Следственный комитет достаточно часто выдвигает обвинения врачам, если им не удается спасти недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела. Очевидно, что врачи должны нести ответственность только в том случае, если экспертиза качества медицинской помощи установит несвоевременность и ненадлежащее исполнение им профессиональных обязанностей по оказанию медицинской помощи новорожденному. Если такого ребенка не удастся спасти из-за отсутствия необходимого оборудования, расходных материалов и медикаментов, реанимобилей для оказания высокотехнологичной реанимационной помощи, врач не должен нести ответственность, поскольку он не занимается вопросами материального обеспечения медицинской организации. Более того, не в каждом городе существует перинатальный центр с инновационными технологиями, а санитарная авиация не развита в России на должном уровне.

Следует также заметить, что, к сожалению, сложилась судебная практика по признанию врачей винов-

ными в несвоевременном и ненадлежащем образом выполненном объеме диагностических и лечебных мероприятий детям, родившимся с экстремально низкой массой тела, хотя не всегда вина врачей абсолютно доказана. При расследовании конкретных дел по гибели таких детей проводятся судебно-медицинские экспертизы, которые отражены в судебных решениях. Вместе с тем не всегда выводы данных экспертиз принимаются во внимание судами, которые должны вынести решение о виновности ответственных лиц в гибели новорожденного. Зачастую такие дела бывают резонансными, родители, потерявшие ребенка, привлекают внимание общественности, СМИ, а потому на суд оказывается опосредованное психологическое воздействие, при котором достаточно сложно вынести оправдательный приговор врачам. Однако обвинительный приговор в таком случае оказывает воздействие на действующих врачей, работающих в перинатальных центрах и родительных домах, которые предпочитают прекратить свою врачебную деятельность из-за боязни быть подвергнутыми уголовному преследованию в случае гибели недоношенного ребенка. На наш взгляд, необходимо по данным решениям делать обзор выявленных медицинских ошибок и разбирать их медицинским профессиональным сообществом, что, несомненно, будет положительно влиять на качество оказания медицинской помощи при рождении недоношенных детей.

Таким образом, несмотря на достигнутые позитивные изменения в организации и функционировании службы родовспоможения, система оказания реанимационной медицинской помощи детям с экстремально низкой массой тела нуждается в дальнейшем совершенствовании. Необходимо бороться не только за жизнь новорожденного с экстремально низкой массой тела, увеличивая количественную характеристику рождаемости, но и за качество здоровья населения, а также за справедливую оценку деятельности врачей при проведении реанимационных мероприятий в случае рождения недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи: Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 02.09.2013). Российская газета 2012; 64. [About medical criteria of birth, the form of the document on birth and the order of its issue: the Order of Ministry of health and social development of Russia of 27.12.2011 № 1687n (edition of 02.09.2013). Rossiyskaya Gazeta 2012; 64. (in Russ.)]
2. О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения: Приказ Минздрава РФ № 318, Постановление Госкомстата РФ № 190 от 04.12.1992 (документ утратил силу). [On the transition to the world health organization recommended criterion of live birth and stillbirth: Order of the Ministry of health of the Russian Federation №. 318, Resolution of the state statistics Committee of the Russian Federation №. 190 of 04.12.1992 (the document is invalid) (in Russ.)] <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MED&n=1971#09837153351172407> Ссылка активна на 05.11.2019.
3. Об актах гражданского состояния: Федеральный закон от 15.11.1997 № 143-ФЗ (ред. от 29.12.2017). Собрание законодательства РФ. 1997. № 47. Ст. 5340; 2018. № 1 (Часть 1). Ст. 56. [On acts of civil status: Federal law of 15.11.1997 № 143-FZ (ed. of 29.12.2017). Sborniye zakonodatel'stva RF. 1997. № 47. St. 5340; 2018. № 1 (Part 1). Article 56. (in Russ.)]

4. Об утверждении Программы развития перинатальных центров в Российской Федерации: Распоряжение Правительства РФ от 09.12.2013. № 2302-р (ред. от 28.12.2016). Собрание законодательства РФ. 2013. № 50. Ст. 6641. [Approval of the Program of development of perinatal centers in the Russian Federation: the Decree of the RF Government of 09.12.2013 № 2302-R (edition of 28.12.2016). *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 2013. № 50. Article 6641. (in Russ.)]
5. Волкова Т., Гурьев Д. Семейно-ориентированное родовспоможение. Медицинские целевые проекты (электронный журнал) 2015; 20. [Volkova T., Guryev D. Family-oriented obstetric care. *Meditinskije tselevye proekty (elektronnyi zhurnal)* 2015; 20 (in Russ.)] <http://www.sovstrat.ru/journals/medicina-celevye-proekty/articles/st-med20-7.html> Ссылка активна на 05.11.2019.
6. Выхаживая 500-граммовых детей, мы обрекаем их на мучения. Онлайн-издание о работе российских медиков и ситуации в здравоохранении. [While nursing 500 gram children, we doom them to torment. *Onlain izdanie o rabote rossiiskikh medikov i situatsii v zdravookhranении*. (in Russ.)] <https://medrussia.org/13745-vikzhivaya-detey/> Ссылка активна на 05.11.2019.
7. Бескаравайная Т. Спор о граммах. Медвестник — портал российского врача. [Beskaravajnaya T. The debate about grams. *Medvestnik — portal of a Russian doctor* (in Russ.)] URL: <https://medvestnik.ru/content/articles/Spor-o-grammah.html> Ссылка активна на 05.11.2019.
8. Алексеенко Л.А., Колмаков И.В., Шикоренко Е.Н. Васильковская Е.Н., Углева Т.Н. Выхаживание новорожденных от сверхранних родов в перинатальном центре окружной клинической больницы: результаты и перспективы. Здравоохранение Югры: опыт и инновации 2017; 3: 4–9. [Alekseenko L.A., Kolmakov I.V., Shikkorenko E.N. Vasilkovskaya E.N., Uglyova T.N. Nursing of newborns from early births in the perinatal center of the district clinical hospital: results and prospects. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii* 2017; 3: 4–9. (in Russ.)]
9. Уровень инвалидизации в Российской Федерации. Сайт Федеральной службы государственной статистики. [The level of disability in the Russian Federation. *Sait Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki* (in Russ.)] http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/ Ссылка активна на 05.11.2019.
10. Авилов О.В., Косымов Э.А., Ванин Е.Ю., Рыбакова О.В. Факторы риска развития инвалидности у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2017; 12: 63–67. [Avilov O.V., Kosymov E.A., Vanin E.Yu., Rybakova O.V. Risk Factors for disability in children born with extremely low and very low body weight. *Zhurnal nauchnykh statey "Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke"* 2017; 12: 63–67. (in Russ.)]
11. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63 (4): 43–51. [Zavadenko N.N., Davydova L.A. Prematurity and low birth weight as risk factors for neuropsychiatric development disorders in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63 (4): 43–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-43-51
12. Деларю Н.В. Выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела: отношение врачей-неонатологов становится более позитивным. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63: (4): 143. [Delarue N.V. Nursing premature infants with extremely low body weight: the attitude of neonatologists to become more positive. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63: (4): 143. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018
13. Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Щербатюк Е.С., Ермолаева Е.И., Реброва А.А. Современное состояние проблемы выхаживания глубоко недоношенных детей. Педиатр 2017; 8 (2): 81–88. [Khmilevskaya S.A., Zryachkin N.I., Shcherbatyuk E.S., Ermolaeva E.I., Rebrova A.A. The current state of the problem of nursing of preterm infants. *Pediatr* 2017; 8 (2): 81–88. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED8281-88
14. Приговор Калужского областного суда № 2-11/2018 УК-2-11/2018 от 19 декабря 2018 г. по делу № 2-11/2018. [The verdict of the Kaluga Regional Court No. 2-11 / 2018 of UK-2-11 / 2018 of December 19, 2018 in case No. 2-11 / 2018 (in Russ.)] <https://sudact.ru/regular/doc/3r4zKRFx-7vZ8/> Ссылка активна на 05.11.2019.

Поступила: 03.12.19

Received on: 2019.12.03

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.

Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной аденолейкодистрофии

В.Ю. Воинова, М.А. Школьников, Е.А. Николаева

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

New genome editing technologies in the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy

V.Yu. Voinova, M.A. Shkolnikova, E.A. Nikolaeva

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

X-сцепленная аденолейкодистрофия — тяжелое прогрессирующее неврологическое заболевание, которое преимущественно встречается у пациентов мужского пола и вызывается мутациями X-сцепленного гена *ABCD1*, кодирующего пероксисомный транспортный белок. Заболевание клинически характеризуется двумя основными фенотипами: детская церебральная форма (наиболее тяжелая) и аденомиелонеуропатия. В лечении болезни применяются аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от здорового донора, что позволяет остановить прогрессирование, и генотерапия с использованием самоактивирующегося лентивирусного вектора, несущего функциональный ген *ABCD1*. Каждый из перечисленных методов имеет свои ограничения. Мы предлагаем и теоретически обосновываем альтернативный подход к лечению аденолейкодистрофии, при котором предлагается провести модификацию аутологических клеток CD34+, полученных от самого пациента, с помощью геномного редактирования, что позволит заменить мутантную последовательность ДНК гена *ABCD1* на последовательность дикого типа, при этом мутантный белок в отредактированных клетках будет заменен. Способы введения отредактированных аутологических клеток CD34+ могут быть их трансплантация в костный мозг или серия повторных внутривенных инфузий. Данный способ терапии позволит избежать как поиска донора, так и реакции «трансплантат против хозяина».

Ключевые слова: дети, X-сцепленная аденолейкодистрофия, ген *ABCD1*, лечение, геномное редактирование, CRISPR/Cas9, клетки CD34+.

Для цитирования: Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А. Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной аденолейкодистрофии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 104–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107

X-linked adrenoleukodystrophy is a severe progressive neurological disease that is predominantly found in male patients and caused by mutations in the X-linked *ABCD1* gene encoding peroxisome transport protein. The disease is clinically characterized by two main phenotypes: the most severe infant cerebral form and adrenomyeloneuropathy. The disease is treated by allogeneic transplantation of hematopoietic cells from a healthy donor to stop progression, and gene therapy with a self-activating lentiviral vector, the carrier of the functional gene *ABCD1*. Each method has its own limitations.

The authors present and theoretically substantiate an alternative approach to the treatment of adrenoleukodystrophy; they propose to modify the autologous CD34+ cells from the patient using genomic editing, in order to replace the mutant DNA sequence of *ABCD1* gene with a wild-type sequence, while replacing the mutant protein in the edited cells.

The edited autologous CD34+ cells can be introduced by their transplantation into the bone marrow or by a series of repeated intravenous infusions. This method will allow avoiding both the search for a donor and the graft-versus-host reaction.

Key word: children, X-linked adrenoleukodystrophy, *ABCD1* gene, treatment, genome editing technology, CRISPR/Cas9, CD34+ cells.

For citation: Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A. New genome editing technologies in the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 104–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107

X-сцепленная аденолейкодистрофия — тяжелое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанным пораже-

нием периферической, центральной нервной систем и надпочечников.

Заболевание относится к редким (орфанным; OMIM: 300100) и вызывается мутациями в гене *ABCD1*, который кодирует пероксисомный белок — АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCD1). Белок ABCD1 участвует в транспорте CoA-активированных жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA) в пероксисомы, где они подвергаются распаду. Накопление активированных жирных кислот в случае нарушения их транспорта вследствие мутаций гена *ABCD1* ведет к демиелинизации в головном мозге и аксональной дисфункции в спинном мозге и как следствие — к спастической параплегии, а также к недостаточности надпочечников и в некоторых случаях дисфункции гонад.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-8491-0228

e-mail: vivoinov@yandex.ru

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, научный руководитель Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-7115-0186

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

X-сцепленная аденолейкодистрофия — наиболее распространенное пероксисомное заболевание с частотой 1:20 тыс новорожденных. Среди новорожденных [1]. Она преимущественно встречается у пациентов мужского пола и клинически проявляется двумя основными фенотипами: аденомиелоневропатией и церебральной формой. У 50% гетерозиготных женщин имеется манифестация симптомов в более позднем, чем у мужчин, возрасте. Около 2/3 пациентов имеют детскую церебральную форму заболевания, которая является наиболее тяжелой. Для заболевания характерно, что после кажущегося нормальным развития в раннем детстве в возрасте от 4 до 10 лет наступает быстрая неврологическая дегенерация, приводящая в конечном итоге к летальному исходу [2, 3]. По мере прогрессирования аденолейкодистрофии развивается спастический тетрапарез, нарушаются все виды чувствительности и функции тазовых органов, возникают поражение зрения и слуха, эпилепсия. У большинства пациентов имеются психические расстройства и нарушения интеллекта. Наблюдаются гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, агрессивность, снижение памяти и внимания, депрессивные состояния. Признаки надпочечниковой недостаточности могут предшествовать появлению психоневрологических расстройств. Поражение надпочечников проявляется снижением продукции глюкокортикоидов, а затем и минералокортикоидов, что может вызвать слабость, потерю массы тела, гиперпигментацию кожи, рвоту и коматозные состояния.

В лечении X-сцепленной аденолейкодистрофии с 90-х годов XX века применяется *аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от здорового донора* с целью остановки прогрессирования болезни. В случае успешной трансплантации донорские гемопоэтические стволовые клетки приживаются в костном мозге и распределяются по всему организму, включая периферические ткани и центральную нервную систему, они служат постоянным эндогенным источником недостающего белка ABCD1. Тем самым замедляется прогрессирование данного метаболического заболевания [4].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от здорового донора проявила эффективность при ряде метаболических заболеваний за счет «перекрестной коррекции» нарушений обмена веществ. Примером служат лизосомные болезни накопления [5]. В головном мозге донорские клетки микроглии миелоидного происхождения считаются источником недостающего белка после трансплантации, тем самым перекрестно исправляя метаболический дефект в пораженных клетках больного.

Тем не менее данный метод лечения X-сцепленной аденолейкодистрофии имеет ограничения. Так, аллогенная трансплантация наиболее

эффективна на очень ранней стадии заболевания, что ограничивает терапевтические возможности для ювенильной или взрослой форм. Кроме того, аллогенная трансплантация сопряжена с опасностью реакции «трансплантат против хозяина», с токсичностью режима подготовки к трансплантации (миелоабляции) и со сложностью подбора донора.

Генотерапия X-сцепленной аденолейкодистрофии. В последние годы получает развитие метод генотерапии аденолейкодистрофии с использованием самоактивирующегося лентивирусного вектора, несущего функциональный ген *ABCD1*, для исправления генетического дефекта путем интрацеребральной инъекции лентивирусного вектора с нормальным геном [6]. Исследование возможностей генной терапии ведется у пациентов, для которых не было найдено подходящих доноров для трансплантации гемопоэтических клеток. Аутологичные клетки CD34+ забирают у пациентов, генетически модифицируют *ex vivo* с помощью лентивирусного вектора, кодирующего *ABCD1* дикого типа, и затем повторно вводят пациентам после того, как они получают миелоабляционное лечение. Результаты показывают, что в течение периода наблюдения 30 мес обнаруживается поликлональное восстановление, при котором до 14% гранулоцитов, моноцитов и Т- и В-лимфоцитов экспрессируют белок ABCD1. Начиная с 14–16 мес после инфузии генетически исправленных клеток прогрессирующая демиелинизация головного мозга у пациентов прекращается, клинический результат сопоставим с таковым, достигнутым при аллогенной трансплантации [7]. Более отдаленные результаты применения лентивирусного вектора еще предстоит оценить.

Однако генотерапия при X-сцепленной аденолейкодистрофии также имеет некоторые ограничения. Так, белок ABCD1 функционирует в форме гомо-и гетеродимера [8]. При этом генотерапия, привнося белок ABCD1 дикого типа, не удаляет из клеток пациента мутантный белок, что может приводить к взаимодействию нормальной и мутантной субъединиц при образовании димера, нарушению функции последнего и, следовательно, недостаточной эффективности данного метода лечения.

Геномное редактирование соматических клеток пациентов *ex vivo*. Проанализировав новые возможности лечения, ставшие доступными с появлением геномного редактирования, мы предлагаем альтернативный подход к лечению аденолейкодистрофии, при котором с целью остановки прогрессирования болезни предполагается провести модификацию аутологичных, полученных от самого пациента клеток CD34+ с помощью геномного редактирования с последующей их трансплантацией пациенту. Геномное редактирование позволит заменить мутантную последова-

тельность ДНК гена *ABCD1* на последовательность дикого типа, при этом мутантный белок в редактированных клетках больше не будет образовываться. Способами введения отредактированных аутологичных клеток CD34+ могут быть их трансплантация в костный мозг или серия повторных внутривенных инфузий. Данный способ терапии позволит избежать как поиска донора, так и реакции «трансплантат против хозяина».

Основаниями для ожидания положительного результата от предлагаемой терапии послужили в первую очередь успешные попытки использования редактирования генома с лечебной целью при ряде метаболических болезней. В частности, геномное редактирование исследуется и уже применяется при лечении мукополисахаридозов. При этих заболеваниях, так же, как и при X-сцепленной адренолейкодистрофии, наиболее широко применяемые варианты лечения включают трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, которая несет значительный риск смерти и развития осложнений, а также заместительную ферментную терапию, обуславливающую необходимость пожизненных инфузий замещающего фермента [9]. Ни один из упомянутых методов не обеспечивает адекватный оптимальный результат, даже в комбинации.

Необходимость поиска более эффективных методов лечения мукополисахаридозов привела к исследованию потенциального терапевтического эффекта геномного редактирования на модельных животных с данной патологией, в фибробластах и гемопоэтических клетках пациентов. Так, на мышинной модели мукополисахаридоза I типа, связанного с дефицитом лизосомальной гидролазы α -L-идуридазы, были показаны преимущества метода редактирования генома *in vivo* с помощью сконструированных нуклеаз с "цинковыми пальцами" (ZFN). Корректирующую копию гена *IDUA* вставляли в локус альбумина в гепатоцитах, что приводило к устойчивой экспрессии фермента, секреции его из печени в кровотока и последующему системному поглощению, достаточному для коррекции метаболического заболевания и предотвращения его биохимических и клинических признаков, в том числе нарушений поведения у мышей [10, 11].

Другими исследователями был продемонстрирован эффективный подход *ex vivo* для редактирования генома с использованием технологии CRISPR/Cas9 в фибробластах, гомозиготных по частой мутации Trp402* гена *IDUA*: редактирование мутации привело к стойкому увеличению продукции фермента IDUA. Перспективным представляется использование липосом в качестве невирусных носителей системы CRISPR/Cas9 в данной работе [12]. В настоящее время проводятся клинические исследования геномного редактирования у 12 пациентов с мукополисахаридозами I и II типов с использованием

технологии «цинковых пальцев» с доставкой ZFN с помощью аденоассоциированного вируса (клинические исследования EMPOWERS и CHAMPIONS) [13–15]. У первого взрослого 44-летнего больного с мукополисахаридозом II типа, у которого было проведено редактирование связанной с этим заболеванием мутации в гене *IDS*, за 2 года, прошедшие после редактирования соматических клеток, наблюдается уменьшение выраженности клинических признаков болезни. Применяемая терапия в упомянутых клинических исследованиях не была связана с какими-либо зарегистрированными побочными эффектами.

В качестве альтернативного способа введения *ex vivo* модифицированных клеток пациента можно рассматривать внутривенные инфузии. Например, описаны терапевтические эффекты, опосредованные мезенхимальными стромальными клетками при лечении заболеваний легких. В частности, сообщалось об успешных повторных внутривенных введениях аллогенных мезенхимальных стромальных клеток при хронической дыхательной недостаточности вследствие мутации гена *FLNA* [16]. Впервые это лечение использовалось в качестве жизненно необходимой спасательной терапии у 18-месячного ребенка с новым патогенным вариантом гена *FLNA*, который в состоянии необратимой хронической дыхательной недостаточности получал повторные внутривенные вливания аллогенных мезенхимальных стромальных клеток. Состояние больного постепенно улучшилось, при этом нежелательных явлений, связанных с инфузиями, не наблюдалось.

Среди ожидаемых ограничений геномного редактирования в терапии X-сцепленной адренолейкодистрофии и других моногенных заболеваний следует указать крайне высокую стоимость технологии с использованием ZFN. Менее затратная технология CRISPR/Cas требует доработки из-за наблюдаемых эффектов редактирования *off target*. В то же время попытки ее совершенствования дают обнадеживающие результаты, поскольку последние модификации данной технологии на примере серповидноклеточной анемии (ген *HBB*) и болезни Тея–Сакса (ген *HEXA*) позволяют существенно сократить уровень эффектов *off target* [17]. Авторы подчеркивают, что предлагаемое ими так называемое редактирование генома без двуцепочечных разрывов или донорской ДНК позволит корректировать до 89% всех известных генетических вариантов, связанных с заболеваниями человека.

Проанализированные исследования применения геномного редактирования соматических клеток пациентов для развития новых методов терапии метаболических заболеваний вселяют надежду на успешное развитие метода эффективного лечения адренолейкодистрофии в обозримом будущем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. ORPHANET. X-linked adrenoleukodystrophy. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=43 (accessed on 03 Dec 2019.)
2. Новиков П.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Воинова В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной аденолейкодистрофии. М., 2013. <https://med-gen.ru/docs/adrenoleikodistrofiya.pdf>. [Novikov P.V., Mikhajlova S.V., Zakharova E.Yu., Voinova V.Yu. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. Moscow, 2013. (in Russ.)]
3. Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость и хромосома X. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2016; 219. [Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Mental retardation and chromosome X. Moscow: Izdatel'skii dom Akademii Estestvoznaniya, 2016; 219. (in Russ.)]
4. Peters C., Charnas L.R., Tan Y., Ziegler R.S., Shapiro E.G., DeFor T. et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004; 104: 881–888.
5. Lund T.C. Hematopoietic stem cell transplant for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 11 (Suppl 1): 91–98.
6. Lentiviral Gene Therapy for X-ALD. Phase I/II clinical trial of gene therapy for treating X-linked adrenoleukodystrophy using a high-safety, high-efficiency, self-inactivating lentiviral vector TYF-ABCD1 to functionally correct the defective gene. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03727555> (accessed on 09 Jan 2020)
7. Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C.C., Bougnères P., Schmidt M., Kalle C.V. et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Methods Enzymol* 2012; 507: 187–198. DOI: 10.1016/B978-0-12-386509-0.00010-7.
8. Kawaguchi K., Morita M. ABC Transporter Subfamily D: Distinct Differences in Behavior between ABCD1-3 and ABCD4 in Subcellular Localization, Function, and Human Disease. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6786245. DOI: 10.1155/2016/6786245
9. Gugliani R., Vieira T.A., Carvalho C.G., Muñoz-Rojas M.V., Semyachkina A.N., Voinova V.Yu. et al. Immune tolerance induction for laronidase treatment in mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 10: 61–66. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2017.01.004
10. Ou L., DeKolver R.C., Rohde M., Tom S., Radeke R., St Martin S.J. et al. ZFN-Mediated In Vivo Genome Editing Corrects Murine Hurler Syndrome. *Mol Ther* 2019; 27 (1): 178–187. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.10.018
11. Gomez-Ospina N., Scharenberg S.G., Mostrel N., Bak R.O., Mantri S. et al. Human genome edited hematopoietic stem cells phenotypically correct Mucopolysaccharidosis type I. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 4045. DOI: 10.1038/s41467-019-11962-8
12. Schuh R.S., Poletto É., Pasqualim G., Tavares A.M.V., Meyer F.S., Gonzalez E.A. et al. In vivo genome editing of mucopolysaccharidosis I mice using the CRISPR/Cas9 system. *J Control Release* 2018; 288: 23–33. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.031
13. Harmatz P., Muenzer J., Burton B.K. Update on phase 1/2 clinical trials for MPS I and MPS II using ZFN-mediated in vivo genome editing. *Mol Genet Metab* 2018; 123 (2): S59–S60. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.143
14. Ascending Dose Study of Genome Editing by the Zinc Finger Nuclease (ZFN) Therapeutic SB-318 in Subjects With MPS I. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702115> (accessed on 09 Jan 2020).
15. Ascending Dose Study of Genome Editing by the Zinc Finger Nuclease (ZFN) Therapeutic SB-913 in Subjects With MPS II. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03041324> (accessed on 09 Jan 2020).
16. Pelizzo G., Avanzini M.A., Lenta E., Mantelli M., Croce S., Catenacci L. et al. Allogeneic mesenchymal stromal cells: Novel therapeutic option for mutated FLNA-associated respiratory failure in the pediatric setting. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (1): 190–197. DOI: 10.1002/ppul.24497
17. Anzalone A.V., Randolph P.B., Davis J.R., Sousa A.A., Koblan L.W., Levy J.M. et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* 2019; 576 (7785): 149–157. DOI: 10.1038/s41586-019-1711-4

Поступила: 28.01.20

Received on: 2020.01.28

Источник финансирования:

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

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

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

Conflict of interest:

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

Синдром Алажилля у детей

Г.В. Волынец¹, А.В. Никитин¹, Т.А. Скворцова²¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Alagille syndrome in children

G.V. Volynets¹, A.V. Nikitin¹, T.A. Skvortsova²¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Алажилля — редко встречающееся генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся хроническим внутрипеченочным холестазом вследствие аномалии развития билиарного дерева в сочетании с другими врожденными пороками. Большие трудности представляет диагностика этого заболевания у детей раннего возраста, когда необходимо определить причину холестаза и тактику дальнейшего ведения ребенка.

Цель. Анализ особенностей клинических проявлений и лабораторных показателей у детей с синдромом Алажилля.

Характеристика детей и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ клинко-диагностических проявлений синдрома Алажилля у 21 ребенка (10 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 1 мес до 14 лет 5 мес (средний возраст 5 ± 1 год) — сплошное исследование. Изучались анамнез жизни и болезни пациентов с оценкой данных течения беременности у матерей, клинические проявления дебюта заболеваний, результаты клинко-диагностических исследований, в том числе в дебюте болезни и проведенные по месту жительства, а также при первой госпитализации в клинику. Всем детям осуществлялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови.

Результаты. Анализ клинко-диагностических критериев детей с синдромом Алажилля показал, что значимыми в диагностике являются угроза прерывания беременности у матерей, внутриутробная гипотрофия плода, затянувшаяся в неонатальном периоде желтуха, которая может сохраняться и в более старшем возрасте и сопровождаться гепато-/гепатоспленомегалией (чаще встречаются в возрасте старше 3 мес), гипо-/ахолическим стулом, который после 3 мес жизни наблюдается значительно реже, коагулопатией, более характерной для детей первых 3 мес жизни, а также изменениями биохимических показателей крови: характерно превышение верхней границы нормы для цитолитической активности в 2–5 раз, гипербилирубинемии (с преобладанием прямой фракции билирубина) — в 3–7 раз, уровня гамма-глутамилтранспептидазы — в 2–7 раз. Заключение. Синдром Алажилля необходимо диагностировать максимально рано для определения дальнейшей тактики лечения. Тщательный сбор анамнеза, анализ клинко-диагностических проявлений заболевания, особенности изменений биохимических анализов крови позволяют провести диагностику этого заболевания.

Ключевые слова: дети, хронический внутрипеченочный холестаз, синдром Алажилля.

Для цитирования: Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Синдром Алажилля у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 108–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-108-116

Alagill syndrome is a rare genetic disease with an autosomal dominant type of inheritance, which is characterized by chronic intrahepatic cholestasis due to an abnormality of the biliary tree in combination with multiple malformations. It presents certain difficulties in diagnosing little children, when it is necessary to accurately determine the cause of cholestasis and the tactics of further treatment. Objective. To analyze clinical manifestations and laboratory parameters in children with Alagill syndrome.

Characteristics of children and research methods. The authors carried out a retrospective continuous analysis of the clinical and diagnostic manifestations of Alagill syndrome in 21 children (10 boys and 11 girls) aged from 1 month to 14 years 5 months (average age 5 years $\pm$ 1 year). They studied their history of life and illness, assessed the course of pregnancy, first clinical manifestations of the disease, the results of clinical and diagnostic tests at the beginning of the disease and the analyses conducted at the place of residence and during the first hospitalization. All children underwent ultrasound examination of the abdomen and biochemical blood test.

Results. When analyzing clinical and diagnostic criteria of children with Alagille syndrome we found the following diagnostically important criteria: the threat of termination of pregnancy in mothers, fetal hypotrophy, prolonged neonatal period of jaundice, which may further persist and be accompanied by hepato / hepatosplenomegaly (more common for children above 3 months old), hypo-/ acholic stool, which occasionally occur in 3-month-old children, coagulopathy, more characteristic of children under 3 months old, as well as changes in biochemical blood parameters: the cytolytic activity — 2–5 times above the limits, hyperbilirubinemia (with a predominance of direct bilirubin fraction) — 3–7 times above the limits, gamma glutamyl — 2–7 times above the limits.

Conclusion. Alagill syndrome should be diagnosed as early as possible to determine further treatment tactics. A detailed history, analysis of clinical and diagnostic manifestations of the disease, especially changes in biochemical blood tests are important for the diagnostics of this disease.

Key words: children, chronic intrahepatic cholestasis, Alagille syndrome.

For citation: Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Alagille syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(2): 108–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-108-116

Артериопеченочная дисплазия, также известная как синдром Алажилия, была впервые описана в 1969 г. D. Alagille и представляет собой мультисистемное заболевание с поражением печени, сосудистой системы, сердца, глаз и скелета с дефектами позвоночника; имеются специфические особенности лица, а также легкой или средней степени тяжести интеллектуальные нарушения [1]. Основная особенность синдрома Алажилия — холестаза, обусловленный недоразвитием внутривнутрипеченочных желчных протоков [2].

Этот синдром встречается с частотой от 1:30 000 до 1:50 000 новорожденных, представляет собой дисморфогенетическое заболевание, вызванное дефектом передачи сигналов Notch вследствие мутаций в Notch-лиганде Jagged 1 (*JAG1*) [3, 4] или реже, в рецепторе Notch (Notch 2) [5]. Связь между мутацией в гене *JAG1* и синдромом Алажилия была обнаружена в 1997 г. Было показано, что синдром Алажилия — аутосомно-доминантное заболевание [6]. Приблизительно у 90% пациентов обнаруживается мутация в гене *JAG1* (локализован на хромосоме 20p12) или имеется делеция всего гена [7].

Клинические проявления синдрома Алажилия разнообразны, могут значительно различаться даже в одной семье, нередко с течением времени наблюдается уменьшение тяжести заболевания [2]. Различия проявлений может зависеть от генов-модификаторов. Среди них — тромбоспондин-2 (TNBS2), представляющий собой матриксный белок, способный ингибировать взаимодействие *JAG1*-Notch [8, 9].

Диагноз синдрома Алажилия в основном базируется на клинических данных. Среди пациентов не отмечена повышенная частота недоношенности, часто (в 85–97% случаев) наблюдаются аномалии сердца. Это можно объяснить мутациями гена *JAG1*, экспрессирующегося в коронарных артериях, вторичном поле сердца, клетках нервного гребня и игра-

ющего критическую роль в развитии эндокарда [10, 11].

Наиболее распространенным классическим симптомом синдрома Алажилия служит хронический холестаз, который встречается примерно у 95% пациентов, проявляясь либо в неонатальном периоде, либо в первые 3 мес жизни [7]. Известно, что у новорожденных холестаз возникает в результате нарушения образования желчи гепатоцитами или вследствие нарушения ее экскреции, вызванного дефектным развитием билиарного дерева. Это приводит к накоплению компонентов желчи в печени, крови и внепеченочных тканях [12].

Холестаз при синдроме Алажилия у новорожденных чаще всего манифестирует как конъюгированная гипербилирубинемия, следствием чего может быть темная моча, тогда как кал осветляется от недостатка билирубина, достигающего кишечника. Серый/белый цвет кала у ребенка после двухнедельного возраста служит важным признаком патологии печени, которую необходимо диагностировать и устранить [10]. При синдроме Алажилия обычно наблюдается выраженный холестаз, который может клинически проявляться сильным кожным зудом, а также ксантомами вследствие накопления липидов под кожей из-за нарушений оттока желчи и липидного обмена [13].

Одним из важных диагностических признаков синдрома Алажилия считаются дисморфные черты лица, которые становятся более очевидными с возрастом и характеризуются выступающим лбом, глубоко посаженными глазами, прямым носом с уплощенным кончиком и выступающим заостренным подбородком; в результате чего форма лица выглядит как перевернутый треугольник. Пороки сердца обнаруживаются у 80–100% пациентов с синдромом Алажилия [7]. Наиболее распространенной формой является стеноз легочной артерии, встречающийся как минимум в 2/3 случаев. Наиболее распространенная сложная структурная аномалия сердца — тетрада Фалло, которая диагностируется у 16% пациентов. Большинство пороков сердечно-сосудистой системы при синдроме Алажилия гемодинамически незначимы. Однако установлено, что более тяжелые пороки сердечно-сосудистой системы служат основной причиной ранней смерти этих пациентов. У детей с пороками сердца при синдроме Алажилия выживаемость до 6 лет составляет приблизительно 40% по сравнению с 95% у пациентов без пороков сердца [7, 14].

Еще одним распространенным признаком синдрома Алажилия служит бабочкообразная деформация позвонков, которая встречается в 80% случаев [7] и описывается как сагиттальная расщелина в одном или нескольких грудных позвонках [15]. Аномалия позвонков в виде бабочки возникает в результате симметричного дефекта слияния эмбрионального позво-

© Коллектив авторов, 2020

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

volynec_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.

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

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

ночного столба [15]. Эту деформацию позвонков можно увидеть на рентгенограмме в прямой проекции, иногда ее случайно обнаруживают у пациентов с бессимптомным течением синдрома Алажилля. Большим структурного значения эта аномалия, как правило, не имеет. Реже у пациентов могут определяться сужение межпозвоночного расстояния в поясничном отделе позвоночника, острый передний отросток C_7 , расщелина позвоночника, слияние смежных позвонков. В более позднем возрасте у пациентов с синдромом Алажилля из-за полиорганного поражения нередко развиваются метаболические изменения костей [7].

Наиболее распространенный офтальмологический симптом, который обнаруживается у 90% пациентов с синдромом Алажилля и не влияет на остроту зрения — задний эмбриотоксон на стыке радужной оболочки и роговицы. Задний эмбриотоксон — это состояние, которое характеризуется утолщением и смещением вперед линии Швальбе, видимой при наружном осмотре. Эмбриотоксон встречается у 15% людей, не имеющих синдром Алажилля, а также у 70% пациентов с делецией 22q11, поэтому обнаружение эмбриотоксона без других симптомов не может быть определяющим признаком синдрома Алажилля [7].

У 15% пациентов с синдромом Алажилля обнаруживаются сосудистые нарушения, вследствие которых возникают внутричерепные кровоизлияния. Они обычно происходят в более позднем возрасте и не наблюдаются в неонатальном периоде. Внутричерепное кровоизлияние может возникнуть после незначительной травмы головы. Возможны врожденные аномалии базилярной, сонной и средней мозговой артерий.

Нередко отмечают другие аномалии, такие как структурные изменения почек, уменьшение их размера или кисты почек. Задержка роста детей, скорее всего, вызвана нарушением кишечного всасывания. В более позднем возрасте пациенты могут иметь панкреатическую недостаточность и инсулин-зависимый сахарный диабет. У больных часто отмечают задержку умственного и моторного развития [7].

Наиболее важными в диагностике остаются клинические проявления синдрома, несмотря на наличие молекулярно-генетических методов анализа гена *JAG1* [16]. Для установления диагноза у пациентов должны быть выявлены как минимум 3 из 5 основных симптомов синдрома Алажилля [17]. Обнаружение генетического маркера дало значительный оптимизм в диагностике заболевания. Однако следует учесть, что почти каждая семья, по-видимому, имеет свою собственную мутацию, и интерпретация результатов генетического исследования может вызывать сложности [16]. Поэтому при диагностике необходимо тщательное индивидуальное обследование каждого пациента. В анамнезе важная роль отводится

холестазу в младенчестве, который прогрессирует, но затем по мере взросления ребенка симптоматика улучшается. Только 10–50% пациентов с синдромом Алажилля (по данным разных авторов) нуждаются в трансплантации печени. Поэтому для поддержания хорошего качества жизни у детей с этим заболеванием необходимо оптимизировать все нетрансплантационные методы лечения [1, 18]. Смертность составляет 10%, что часто вызвано заболеваниями сердца или тяжелым поражением печени. Смерть возможна также в более позднем возрасте вследствие сосудистой патологии [19].

Лечение симптоматическое. Цель лечения детей с синдромом Алажилля — коррекция осложнений длительно сохраняющегося холестаза [20]. Назначается лечебное питание с повышенным содержанием среднепечочных триглицеридов. Медикаментозное лечение включает постоянный прием урсодезоксихолевой кислоты, жирорастворимых витаминов, микроэлементов. Проводится коррекция сопутствующих пороков развития. При формировании билиарного цирроза печени, а также при развитии патологических состояний, нарушающих качество жизни больного (изнуряющий кожный зуд, отставание в физическом развитии, изменения, обусловленные дефицитом жирорастворимых витаминов), выполняют трансплантацию печени.

Прогноз при легком варианте течения заболевания благоприятный.

Цель исследования: ретроспективный анализ особенностей клинико-диагностических проявлений синдрома Алажилля у детей.

Характеристика детей и методы исследования

При сплошном исследовании проведен ретроспективный анализ клинико-диагностических проявлений синдрома Алажилля у 21 ребенка.

Критерии включения: возраст ребенка от 0 до 18 лет; лабораторные признаки холестаза; наличие установленного диагноза синдрома Алажилля. Критерии исключения: холестаз неустановленной этиологии.

Возраст детей с синдромом Алажилля на момент обследования в клинике составлял $44,2 \pm 13,2$ мес (диапазон от 31 до 57,4 мес). Изучали анамнез жизни и болезни пациентов. При этом оценивали течение беременности у матерей, массу и рост при рождении ребенка, возраст начала заболевания, клинические проявления дебюта, результаты клинико-диагностических исследований (в том числе в дебюте заболевания), которые были проведены по месту жительства, а также при первой госпитализации в клинику.

При поступлении в клинику всем детям проводили биохимическое исследование крови с определением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), фибриногена, протромбина по Квику, холестерина, билирубина

и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ); ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате Logiq-9 (GE HC, США) датчиками 5–14 МГц; фиброэластометрию на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция), с использованием датчика Small2. Полученный результат фиброэластометрии оценивали в килопаскалях (кПа), что позволяло выделить степень выраженности фиброза от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени) по шкале Metavir.

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

Статистическая обработка полученных данных была проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS Statistic (version 20) и StatSoft Statistica (версия 6,0). Количественные переменные описывали числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), с указанием стандартной ошибки среднего (m). Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод – критерий Манна–Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ диагностической значимости клинико-лабораторных показателей в дебюте заболевания в зависимости от возраста при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом много-

факторного статистического анализа и построения ROC-кривых. Количественную интерпретацию ROC-анализа выполняли по показателю AUC (area under curve) – численное значение клинической значимости диагностического теста. По экспертной шкале для значений AUC показатель в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, в пределах 0,6–0,7 – о среднем качестве диагностического теста, в пределах 0,7–0,8 – о хорошем, в пределах 0,8–0,9 – очень хорошем, 0,9–1,0 – отличном качестве диагностического теста. Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой и считали статистически значимой при $AUC > 0,6$.

Результаты

Анализ клинико-диагностических проявлений синдрома Алажилля показал, что беременность у матерей 15 (71,4%)* детей протекала с угрозой прерывания во второй половине, что имело высокую значимость ($AUC=0,969$) при диагностике заболевания (рис. 1, а). Масса тела при рождении у 16 (76,2%) детей составила 2330 [2165,0; 2600,0] г при нормальном гестационном сроке, что расценивалось как внутриутробная гипотрофия и имело диагностическую значимость по результатам ROC-анализа ($AUC=0,868$; рис. 1, б). Нормальная масса при рождении (3310,0 [3150,0; 3575,0] г) имела у 5 (23,8%) детей.

У всех пациентов заболевание дебютировало в первые 3 мес жизни. У 10 детей была ошибочно диагностирована билиарная атрезия, и на первом году жизни им было проведено оперативное вмешательство – портоэнтеростомия (операция по Касаи).

* Процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

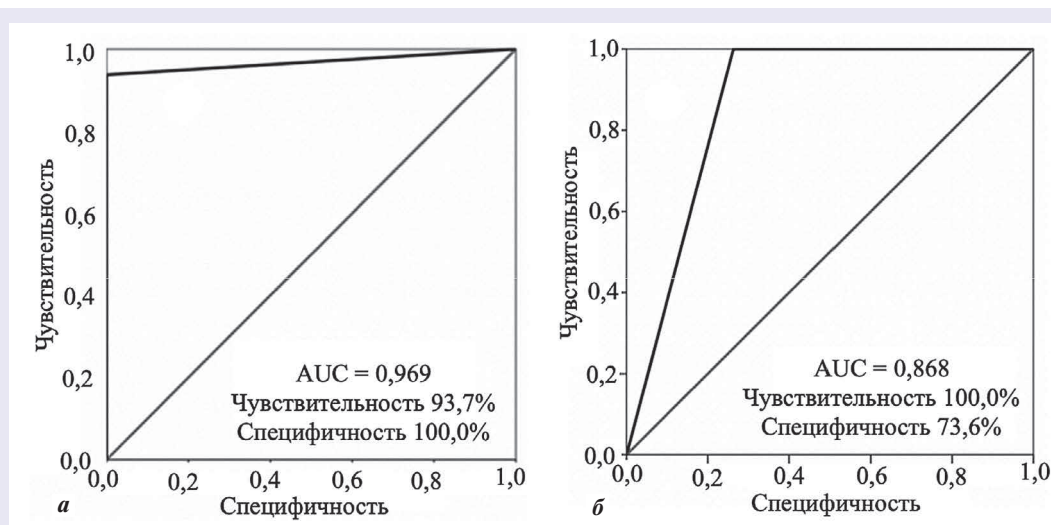


Рис. 1. Значимость угрозы прерывания беременности у матерей (а) и внутриутробной гипотрофии плода (б) в диагностике синдрома Алажилля (ROC-анализ).

Fig. 1. The significance of the threat of termination of pregnancy in mothers (а) and fetal malnutrition (б) in the diagnosis of Alagill syndrome (ROC-analysis).

Ахоличный стул в первые 3 мес жизни отмечался у 9 (42,8%) детей, что, по данным ROC-анализа, имело диагностическую значимость ($AUC=0,725$; рис. 2, а). Ахолия стула в возрасте старше 3 мес встречалась лишь у одного (4,8%) ребенка. При поступлении в клинику у 5 (23,8%) детей был ахоличный стул, у 5 (23,8%) – гипохоличный.

Кожный зуд в возрасте старше 3 мес регистрировался у 15 (71,4%) детей; диагностическая значимость $AUC=0,875$ (рис. 2, б). У младенцев первых 3 мес жизни объективно оценить наличие кожного зуда не представлялось возможным, однако у 2 (9,5%) детей в этом возрасте отмечался беспокойный сон, который мог быть обусловлен кожным зудом.

Все дети, у которых был диагностирован синдром Алажиля, поступали в клинику с направительным диагнозом «хронический гепатит неуточненный». При этом регистрировалась различной степени выраженности иктеричность кожи и слизистых оболочек как у детей первых 3 мес жизни (диагностическая значимость $AUC=0,941$; рис. 3), так и в более старшем возрасте.

В первые 3 мес жизни у 8 (38,1%) детей определялась гепатомегалия ($AUC=0,629$ для детей первых 3 мес жизни, рис. 4, а), которая сохранялась и в более старшем возрасте с более высокой диагностической значимостью ($AUC=0,808$; рис. 4, б). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости у всех детей выявлялись повышенная эхогенность паренхимы печени и неоднородность ее эхоструктуры, а также утолщение стенок внутрипеченочных желчных протоков.

У 3 (14,2%) младенцев первых 3 мес жизни определялась спленомегалия (слабая диагностическая значимость, $AUC=0,600$; рис. 4, в), а в воз-

расте старше 3 мес жизни у 6 (28,5%) детей обнаруживалась гепатоспленомегалия ($AUC=0,900$; рис. 4, г). По данным УЗИ увеличение селезенки до $115,0 \pm 2,7\%$ от возрастной нормы отмечалось у 6 (28,6%) детей.

Такие характерные фенотипические проявления синдрома Алажиля, как гипертелоризм, острый подбородок, широкая переносица в возрасте первых 3 мес жизни хорошо различимыми были лишь у 2 (9,5%) детей, что не позволяет считать их значимыми для диагностики этого заболевания в раннем возрасте. В более старшем возрасте признаки дизморфизма определялись у всех пациентов.

Клинические проявления коагулопатии (петехиальная сыпь, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоточивость из мест инъекций) у детей первых 3 мес жизни встречались в 8 (38,0%) случаях ($AUC=0,941$; чувствительность 88,2%, специфичность 100,0%), а среди пациентов более старшего возраста – лишь у 1 (4,8%) ребенка.

У 20 (95,2%) детей диагностирован врожденный порок сердца, верифицированный при эхокардиографии: в 13 случаях обнаружен стеноз легочной артерии, в 3 – тетрада Фалло, в 4 – открытое овальное окно. По данным рентгенологического исследования у 10 (47,6%) детей старше 3 мес жизни была обнаружена бабочкообразная деформация позвонков в груднопоясничном отделе позвоночника. Сочетание костных аномалий и порока развития сердца отмечалось у 7 (33,3%) пациентов.

По данным непрямой фиброэластометрии определялся фиброз печени F3 по шкале METAVIR ($11,1 \pm 2,9$ кПа с диапазоном от 5,7 до 23,1 кПа). Цирроз печени (F4) по данным фиброэластометрии был обнаружен у одного ребенка.

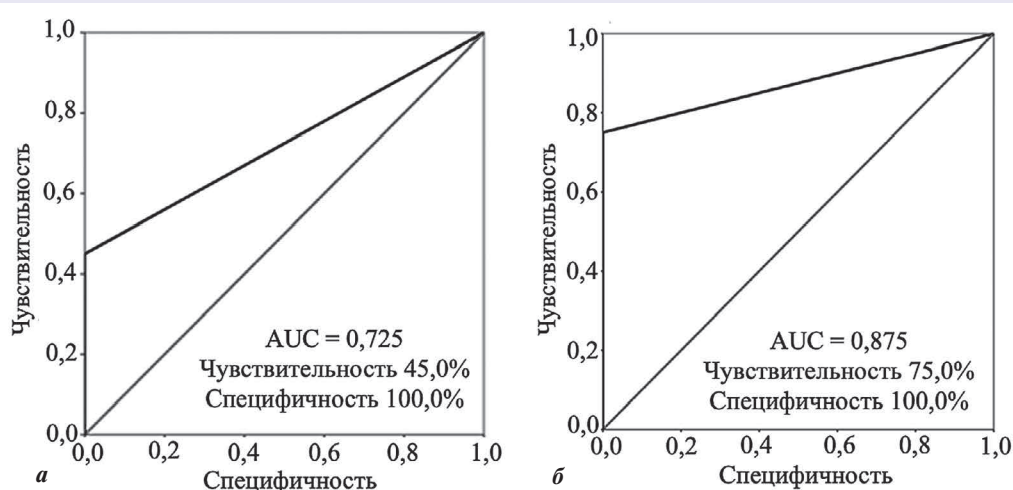


Рис. 2. Значимость ахолии стула у детей первых 3 мес жизни (а) и кожного зуда у детей старше 3 мес жизни (б) в диагностике синдрома Алажиля (ROC-анализ).

Fig. 2. The significance of feces acholy in children of the first three months of life (a) and itchy skin in children older than three months of life (b) in the diagnosis of Alagille syndrome. (ROC-analysis).

Показатели цитолитической активности по данным биохимического исследования крови были умеренно повышены (см. таблицу). При этом у детей первых 3 мес жизни уровень АЛАТ превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза: именно этот диапазон является диагностически значимым для синдрома Алажиля при проведении ROC-анализа ($AUC=0,921$; чувствительность 84,2%, специфичность 100,0%; рис. 5, а). У детей более старшего возраста диагностическую значимость имел уровень АЛАТ, превышающий верхнюю границу нормы в 4 раза ($AUC=0,895$; чувствительность 100,0%, специфичность 78,0%; рис. 5, б).

Уровень АсАТ у детей первых 3 мес жизни превышал верхнюю границу нормы в 4 раза, а при проведении ROC-анализа именно этот диапазон был диагностически значимым ($AUC=0,750$; чувствительность 100% и специфичность 50,0%; рис. 5, в). Уровень АсАТ у детей более старшего возраста превышал верхнюю границу нормы в 5 раз и также был диагностически значимым ($AUC=0,844$; чувствительность 93,3% и специфичность 66,0%; рис. 5, г).

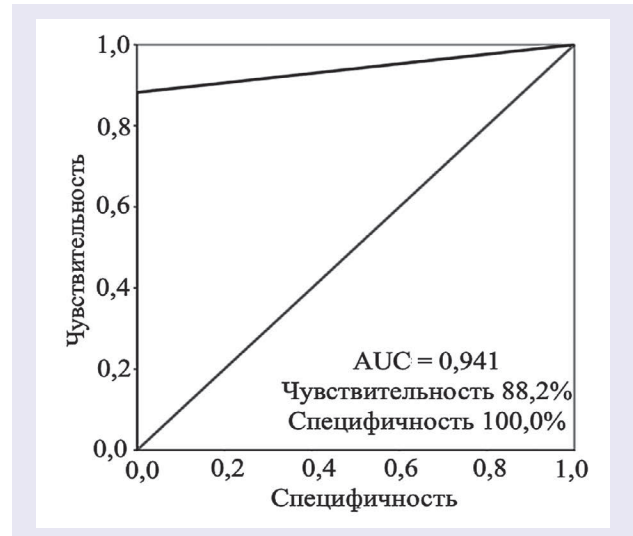


Рис. 3. Значимость затяжной желтухи в неонатальном периоде в диагностике синдрома Алажиля (ROC-анализ).
Fig. 3. The significance of prolonged jaundice in the neonatal period in the diagnosis of Alagill syndrome (ROC-analysis).

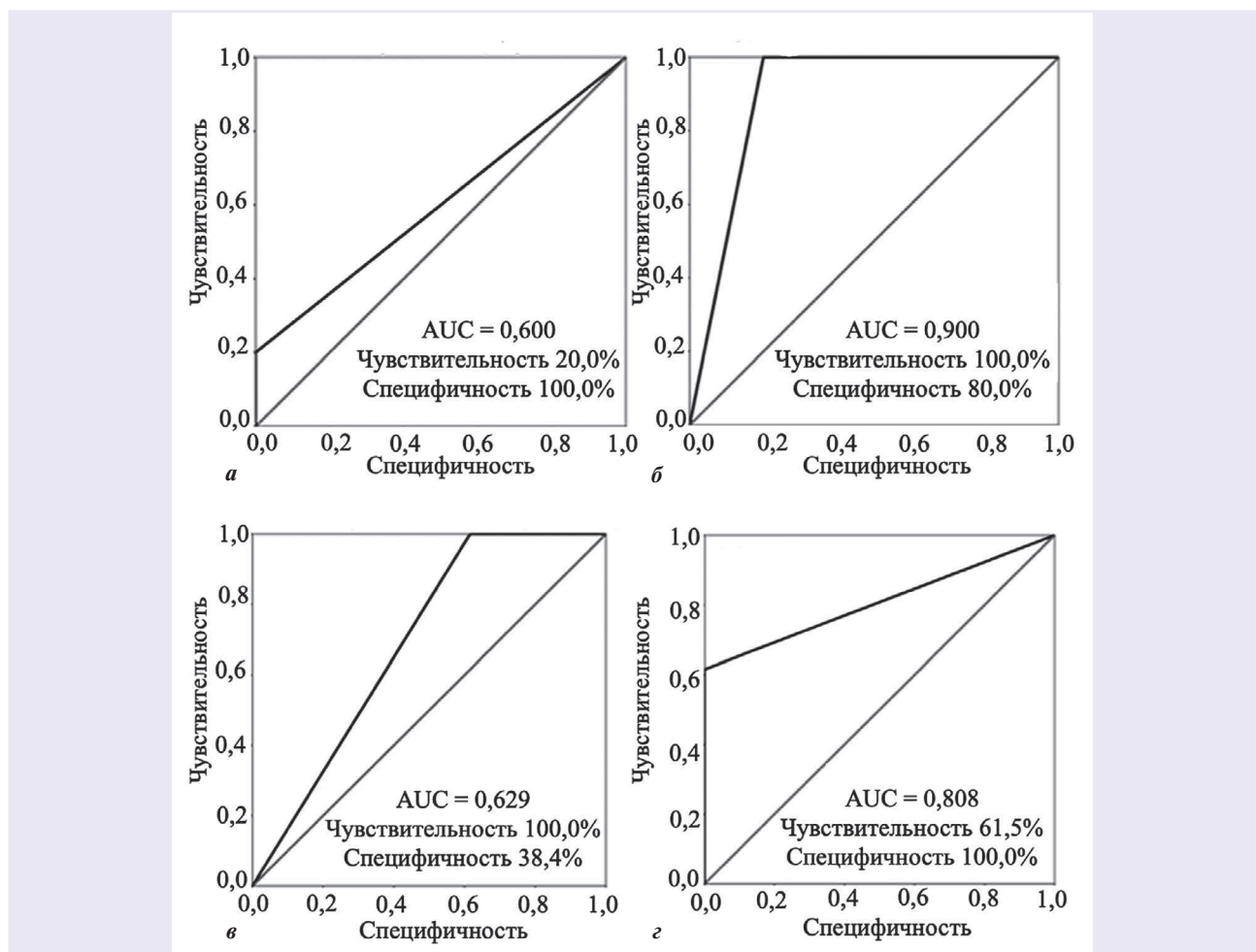


Рис. 4. Значимость гепатомегалии у детей до 3 мес (а) и старше 3 мес жизни (б) и спленомегалии у детей до 3 мес (в) и старше 3 мес жизни (г) при диагностике синдрома Алажиля (ROC-анализ).

Fig. 4. The significance of hepatomegaly in children up to 3 months (a) and older than 3 months (b) and splenomegaly in children up to 3 months (v) and older than 3 months (g) in the diagnosis of Alagill syndrome (ROC-analysis).

Таблица. Результаты биохимического исследования крови у детей разного возраста с синдромом Алажилия
 Table. The results of a biochemical blood test in children of different ages with Alagill syndrome

Биохимический показатель	Возраст		p
	первые 3 мес жизни (n=2)	старше 3 мес жизни (n=19)	
Билирубин общий, мкмоль/л	195,8 [158,2; 233,4]	17,0 [14,0; 42,3]	0,075
Билирубин прямой, мкмоль/л	124,5 [122,2; 126,8]	7,5 [2,9; 22,1]	0,147
Холестерин, ммоль/л	4,7 [4,5; 4,9]	5,78 [4,72; 7,56]	0,148
ГГТП, ед/л	165,5 [46,0; 285,0]	127,0 [58,0; 178,0]	0,802
ЩФ ед/л	402,5 [301,0; 504,0]	381,0 [249,0; 537,0]	0,382
АлАТ, ед/л	50,0 [43,0; 57,0]	101,0 [60,0; 179,0]	0,051
АсАТ, ед/л	136,5 [122,0; 151,0]	115,0 [74,0; 15,0]	0,607
Общий белок, г/л	44,0 [35,0; 53,0]	72,0 [68,6; 75,0]	0,191
Альбумин, г/л	25,0 [22,0; 28,0]	38,0 [35,0; 40,0]	0,295

Примечание. n – число наблюдений, p – уровень статистической значимости между показателями у детей первых 3 мес жизни и старше 3 мес жизни. Данные представлены в виде: медиана 25-й перцентиль; 75-й перцентиль. ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаргатаминотрансфераза.

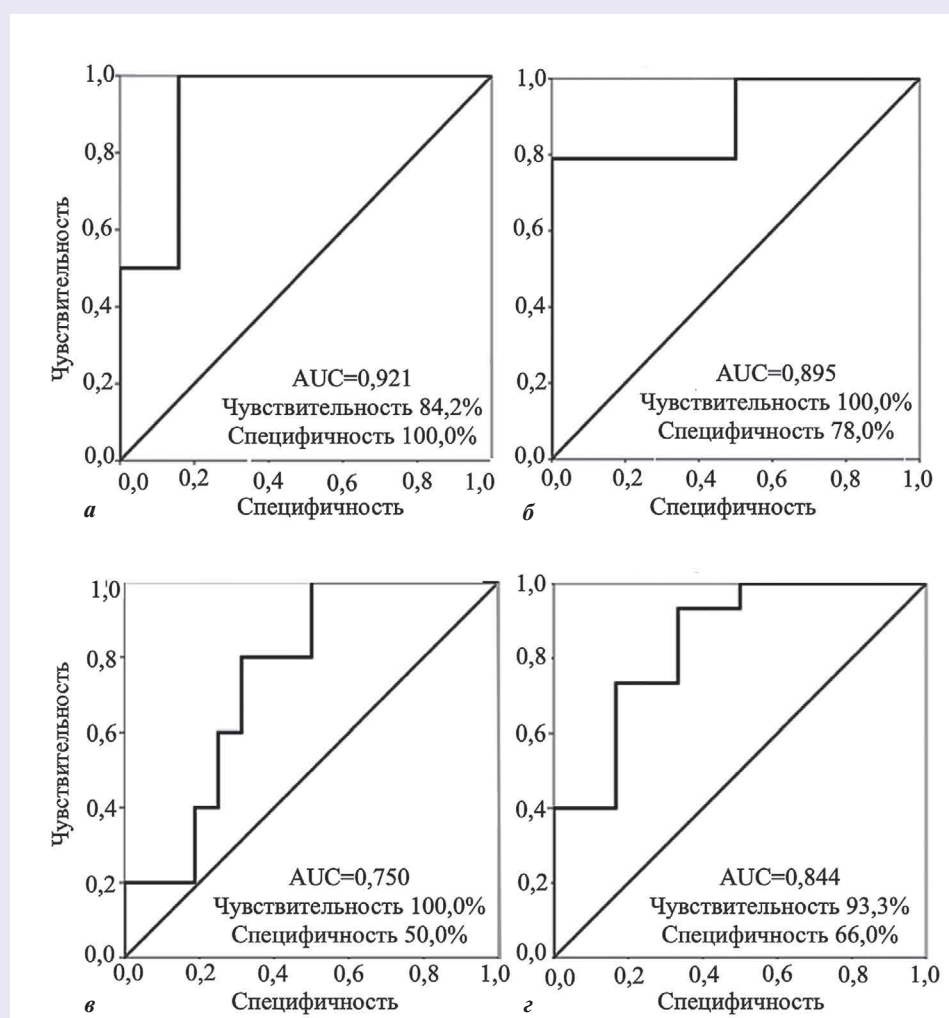


Рис. 5. Значимость повышения верхней границы нормы в 2–5 раз уровней аланинаминотрансферазы (а, б) и аспаргатаминотрансферазы (в, г) в диагностике синдрома Алажилия у детей разного возраста (ROC-анализ).

Fig. 5. The significance of increasing the level of alanine aminotransferase (a, б) and aspartate aminotransferase (в, г) in the range of 2–5 upper limits of the norm in the diagnosis of Alagill syndrome in children of different ages (ROC-analysis).

При исследовании пигментного обмена умеренно повышенными были показатели общего билирубина (см. таблицу), а при проведении ROC-анализа диагностически значимым был уровень, превышающий верхнюю границу нормы в 3–7 раз ($AUC=0,816$, чувствительность 78,0% и специфичность 100,0%). Преобладала прямая фракция билирубина с диагностической значимостью для детей первых 3 мес жизни ($AUC=0,813$; чувствительность 60,0%, специфичность 68,0% и с диагностической значимостью для детей более старшего возраста – $AUC=0,900$; чувствительность 75,0%, специфичность 80,0%). Это позволяет сделать вывод, что для диагностики синдрома Алажилия значимым является уровень билирубина, превышающий верхнюю границу нормы в 3–7 раз.

Уровень общего холестерина и ЩФ не превышал возрастную норму. Диагностически значимым был диапазон уровней общего холестерина 5,1–6,0 ммоль/л ($AUC=0,759$; чувствительность 55%, специфичность 100%). Однако уровень ГГТП превышал верхнюю границу нормы в 4 раза. ROC-анализ показал, что у детей первых 3 мес жизни значимость для диагностики синдрома Алажилия имеет диапазон уровня ГГТП 113–219 ед/л ($AUC=0,796$; чувствительность 66,6%, специфичность 100%), для детей более старшего возраста – 52–136 ед/л ($AUC=0,895$; чувствительность 78%, специфичность 100%). Это позволяет сделать вывод, что для диагностики синдрома Алажилия значимым является уровень ГГТП, превышающий верхнюю границу нормы в 2–7 раз.

У детей первых 3 мес жизни были снижены уровни общего белка и альбумина, которые нормализовались у детей более старшего возраста.

При проведении многофакторного статистического анализа было установлено, что диагностическую значимость для синдрома Алажилия имеют превышающие верхнюю границу нормы цитолитическая активность – в 1,5–4 раза, уровень общего билирубина (с преобладанием прямой фракции) – в 3–7 раз и уровень ГГТП – в 2–7 раз.

Заключение

Синдром Алажилия – редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся хроническим внутрипеченочным холестазом вследствие аномалии развития билиарного дерева в сочетании с множественными пороками развития. Анализ клинико-диагностических критериев у детей с синдромом Алажилия показал, что диагностически значимыми являются угроза прерывания беременности, внутриутробная гипотрофия плода, затянувшаяся в неонатальном периоде желтуха, которая может сохраняться в более старшем возрасте и сопровождаться гепато-/гепатоспленомегалией (чаще встречаются в возрасте старше 3 мес), гипо-/ахоличным стулом (после 3 мес жизни наблюдается значительно реже), коагулопатией, более характерной для детей первых 3 мес жизни, а также изменениями биохимических показателей крови: характерно превышение верхней границы нормы для цитолитической активности 2–5 раз, гипербилирубинемии (с преобладанием прямой фракции билирубина) – в 3–7 раз, уровня ГГТП – в 2–7 раз.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kamath B.M., Loomes K.M., Piccoli D.A. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(6): 580–586. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d98ea8
2. Lykavieris P., Hadchouel M., Chardot C., Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49(3): 431–435. DOI: 10.1136/gut.49.3.431
3. Li L., Krantz I.D., Deng Y., Genin A., Banta A.B., Collins C.C. *et al.* Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16(3): 243–251. DOI: 10.1038/ng0797-243
4. Oda T., Elkahouloun A.G., Pike B.L., Okajima K., Krantz I.D., Genin A. *et al.* Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16(3): 235–242. DOI: 10.1038/ng0797-235
5. McDaniel R., Warthen D.M., Sanchez-Lara P.A., Pai A., Krantz I.D., Piccoli D.A. *et al.* NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 169–173. DOI: 10.1086/505332
6. Hofmann J.J., Zovein A.C., Koh H., Radtke F., Weinmaster G., Iruela-Arispe M.L. Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome. *Development* 2010; 137(23): 4061–4072. DOI: 10.1242/dev.052118
7. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(3): 251–257. DOI: 10.1038/ejhg.2011.181
8. Mitchell E., Gilbert M., Loomes K.M. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22(4): 625–641. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.001
9. Tsai E.A., Gilbert M.A., Grochowski C.M., Underkoffler L.A., Meng H., Zhang X. *et al.* THBS2 Is a Candidate Modifier of Liver Disease Severity in Alagille Syndrome. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2(5): 663–675.e2. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.013
10. Hofmann J.J., Briot A., Enciso J., Zovein A.C., Ren S., Zhang Z.W. *et al.* Endothelial deletion of murine Jag1 leads to valve calcification and congenital heart defects associated with Alagille syndrome. *Development* 2012; 139(23): 4449–4460. DOI: 10.1242/dev.084871
11. Vajro P., Ferrante L., Paoletta G. Alagille syndrome: an overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(3): 275–277. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.019
12. De Bruyne R., Van Biervliet S., Vande Velde S., Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 279–284. DOI: 10.1007/s00431-010-1363-8
13. Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1): 11–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c1601f

14. Kamath B.M., Loomes K.M., Oakey R.J., Emerick K.E., Conversano T., Spinner N.B. et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet* 2002; 112(2): 163–170. DOI: 10.1002/ajmg.10579
15. Cho H.L., Kim J.S., Paeng S.S., Lee S.H. Butterfly vertebra with lumbar intervertebral disc herniation. *J Neurosurg Spine* 2011; 15(5): 567–570. DOI: 10.3171/2011.6.SPINE1178
16. Subramaniam P., Knisely A., Portmann B., Qureshi S.A., Aclimandos W.A., Karani J.B. et al. Diagnosis of Alagille syndrome – 25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(1): 84–89. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d
17. Mainwaring R.D., Sheikh A.Y., Punni R., Reddy V.M., Hanley F.L. Surgical outcomes for patients with pulmonary atresia/major aortopulmonary collaterals and Alagille syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(2): 235–240; discussion 240–241. DOI: 10.1093/ejcts/ezr310
18. Kamath B.M., Yin W., Miller H., Anand R., Rand E.B., Alonso E. et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl* 2012; 18(8): 940–948. DOI: 10.1002/lt.23437
19. Spinner N.B., Leonard L.D., Krantz I.D. Alagille Syndrome. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *SourceGeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. PMID: 20301450.
20. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Дифференциальная диагностика и принципы терапии врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста. Монография. М.: Прима Принт, 2018; 160. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Differential diagnosis and treatment principles of congenital cholestatic diseases in young children. Monography. Moscow: Prima Print, 2018; 160. (in Russ.)]

Поступила: 03.10.19

Received on: 2019.10.03

Источник финансирования:

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

Source of financing:

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

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие 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.

Терапия судорог у доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ

Д.В. Новосельцев¹, Г.В. Одинцова², Д.В. Горшков¹, А.М. Щетинина¹

¹Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Therapy of neonatal seizures: a two-year retrospective study at Almazov National Medical Research Centre

D.V. Novoseltsev¹, G.V. Odintsova², D.V. Gorshkov¹, A.M. Shchetinina¹

¹Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;

²Polenov Russian Research Neurosurgical Institute of Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Введение. Неонатальные судороги — наиболее частый патологический неврологический симптом периода новорожденности, требующий безотлагательной терапии. В терапии судорог важно выделять 2 направления: купирование острых угрожающих жизни приступов и поддерживающая противоэпилептическая терапия хронического процесса. Фенобарбитал до сих пор во всем мире является препаратом первого ряда при неонатальных судорогах. Однако ряд ограничений в его применении часто требует выбора и назначения другой терапии как для купирования дебюта судорог, так и для поддерживающей терапии.

Цель исследования. Представить алгоритм стандартизированного поэтапного лечения неонатальных судорог от купирования острого дебюта до начала поддерживающей хронической терапии по клинко-электроэнцефалографическим показаниям. **Характеристика детей и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ 449 историй болезни детей, рожденных в 2016 и 2017 гг. Критерием включения в исследование была доношенность новорожденных с клинической и/или энцефалографической верификацией судорог в неонатальном периоде. Исследованы параметры распределения по времени первичной реализации судорог от момента рождения, генеза судорожной активности, эффективности проводимой противоэпилептической терапии.

Результаты. Из пролеченных 449 детей (доношенные новорожденные с соматической, хирургической и кардиохирургической патологией) у 36 (8,0%) диагностированы неонатальные судороги, из них расценены как симптоматические у 35 (97,33%) детей. Неонатальная генетическая эпилепсия диагностирована у 1 (2,77%) ребенка (синдром Отахара). Выявлено превалирование первичной реализации судорожного синдрома у новорожденных в первые 4 сут жизни. Значительно реже первичный дебют судорог происходил в возрасте старше 7 сут: у детей с врожденными нарушениями обмена веществ, представленными аминоацидурией. Судороги были купированы без применения противосудорожных препаратов (коррекция транзиторных метаболических нарушений — гипогликемии, гипокальциемии) у 3 (8,33%) детей, с применением монотерапии фенобарбиталом у 5 (13,89%), монотерапии диазепамом — у 4 (11,11%), монотерапии тиопенталом натрия — у 5 детей (13,89%), препаратами вальпроевой кислоты — у 8 (22,22%), комбинацией препаратов первого и второго ряда (тиопентал натрия + диазепам; тиопентал натрия + фенобарбитал) — у 11 (30,56%). Поддерживающая противоэпилептическая терапия осуществлялась с применением монотерапии фенобарбиталом у 16 (44,44%) детей, препаратами вальпроевой кислоты — у 7 (19,44%), левитирацетамом — у 4 (11,12%), окскарбазепином — у 2 (5,56%); без поддерживающей противоэпилептической терапии выписаны 7 (19,44%) детей.

Заключение. В настоящее время монотерапия противосудорожными препаратами эффективна не более чем в половине случаев неонатальных судорог, а препаратами первого ряда остаются фенобарбитал или диазепам. У 1/3 пациентов требуется подбор комбинации противоэпилептической терапии. Большое значение имеют диагностика и коррекция транзиторных метаболических нарушений до назначения противосудорожной терапии.

Ключевые слова: дети, неонатальные судороги, неонатальная эпилепсия, противоэпилептическая терапия, фенобарбитал, диазепам, вальпроевая кислота, левитирацетам.

Для цитирования: Новосельцев Д.В., Одинцова Г.В., Горшков Д.В., Щетинина А.М. Терапия судорог доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 117–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-117-124

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Новосельцев Дмитрий Владимирович — врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-педиатр, зав. отделением анестезиологии и реанимации для детей детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-4975-8061 novoseltsev_dv@almazovcentre.ru

Горшков Дмитрий Викторович — врач-неонатолог, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра

им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0003-4409-2157

Щетинина Алена Михайловна — врач-педиатр детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-0963-5315

197341 Санкт-Петербург, Коломязский пр., д. 21, корп. 2

Одинцова Галина Вячеславовна — к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории эпилептологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-7186-0054

191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

Introduction. Neonatal seizures are the most common pathological neurological symptom of the neonatal period, requiring immediate treatment. There are 2 directions in the treatment of seizures: relief of acute life-threatening seizures and supportive antiepileptic therapy of the chronic process. Worldwide phenobarbital is still the first-line medication for neonatal seizures. However, due to contraindications the doctors have to select and prescribe other antiepileptic therapy for both stopping seizures and supportive therapy. **Objective.** To introduce an algorithm for standardized phased treatment of neonatal seizures from stopping an acute debut to starting supportive chronic therapy according to clinical and electroencephalographic indications.

Characteristics of children and research methods. The authors retrospectively analyzed 449 patients born in 2016 – 2017. The inclusion criteria: full-term newborns with clinical and/or encephalographic verification of seizures in the neonatal period. The authors studied the time distribution parameters of the primary realization of seizures from the time of birth, the genesis of convulsive activity, the effectiveness of antiepileptic therapy.

Results. Out of 449 treated children (full-term infants with somatic, surgical and cardiosurgical pathologies) 36 (8.0%) patients had neonatal seizures, 35 (97.33%) children of them had symptomatic seizures. Neonatal genetic epilepsy was diagnosed in 1 (2.77%) child (Otarhar syndrome). The investigators revealed the prevalence of the primary realization of convulsive syndrome in newborns in the first 4 days of life. Occasionally the initial debut of seizures occurred in children older than 7 days with congenital metabolic disorders, represented by aminoaciduria. The seizures were stopped without anticonvulsants (correction of transient metabolic disorders – hypoglycemia, hypocalcemia) in 3 (8.33%) children, with phenobarbital monotherapy in 5 (13.89%) children, diazepam monotherapy in 4 (11.11%) children, monotherapy with sodium thiopental – in 5 children (13.89%), valproic acid preparations – in 8 (22.22%) children, a combination of first and second line drugs (sodium thiopental + diazepam; sodium thiopental + phenobarbital) – in 11 (30.56%) children. Supportive antiepileptic therapy was carried out using phenobarbital monotherapy in 16 (44.44%) children, valproic acid preparations in 7 (19.44%) children, levetiracetam in 4 (11.12%) children, oxcarbazepine in 2 (5.56 %) children; 7 (19.44%) children were discharged without supportive antiepileptic therapy.

Conclusion. Currently anticonvulsant monotherapy is effective in less than 50% of neonatal seizures cases; phenobarbital or diazepam remain the first-line medications. 1/3 of the patients require a combination of antiepileptic therapy. It is of great importance to diagnose and correct transient metabolic disorders before the prescription of anticonvulsant therapy.

Key words: children, neonatal seizures, neonatal epilepsy, antiepileptic therapy (AET), phenobarbital, diazepam, valproic acid, levetiracetam.

For citation: Novoseltsev D.V., Odintsova G.V., Gorshkov D.V., Shchetinina A.M. Therapy of neonatal seizures: a two-year retrospective study at Almazov National Medical Research Centre. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(2): 118–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–118–124

Неонатальные судороги — наиболее частый патологический неврологический симптом периода новорожденности, при котором требуется безотлагательная терапия [1–3]. Мозг новорожденного характеризуется высоким уровнем синаптогенеза, что объясняет физиологическую гипервозбудимость и, следовательно, предрасположенность к судорогам [2–4]. По данным зарубежных исследований, распространенность неонатальных судорог у доношенных новорожденных составляет 1,1–3,6 на 1000 новорожденных [5, 6].

Патогенетически выделяют острые симптоматические и судороги неонатального периода, обусловленные эпилепсией; в этиологической структуре преобладают первые. Среди причин возникновения симптоматических судорог выделяют следующие:

- сосудистые (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутричерепное кровоизлияние, травматическое поражение ЦНС);
- инфекционные (нейроинфекции);
- метаболические (транзиторные нарушения обмена веществ, в частности электролитов, врожденные заболевания обмена веществ);
- врожденные пороки развития ЦНС;
- более редкие причины (синдром абстиненции, лекарственная интоксикация, полицитемия).

Доля эпилептических синдромов (структурная и генетическая эпилепсия) в структуре неонатальных судорог составляет менее 10% [7, 8]. Такие варианты генетической эпилепсии, как доброкачественные семейные неонатальные судороги и доброкачественные идиопатические неонатальные судороги, имеют благоприятный прогноз. Однако другие вари-

анты (ранняя миоклоническая энцефалопатия и ранняя детская эпилептическая энцефалопатия) характеризуются прогрессирующим неврологическим дефицитом и высокой летальностью в младенческом возрасте (до 40% по данным различных авторов), чаще всего от интеркуррентных заболеваний [7]. Риск развития структурной эпилепсии в раннем детском возрасте после дебюта неонатальных судорог составляет около 17,9% [6, 7] и зависит преимущественно от причины их возникновения [6]. По времени дебюта симптоматических судорог наихудший прогноз, по мнению зарубежных коллег, имеют дети, у которых судороги возникли более чем через 7 сут после рождения, так как они чаще в последующем трансформируются в эпилепсию [6].

Разработка универсальной схемы ведения детей с неонатальными судорогами — сложная задача практического здравоохранения, так как в настоящее время отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению судорожного синдрома новорожденных, а уровень инвалидизации остается высоким [1].

В течении любого судорожного синдрома условно выделяют 2 клинических этапа: острая первичная реализация с угрозой декомпенсации витальных функций и хронический процесс. Соответственно в терапии судорог важно выделять 2 направления: купирование острых угрожающих жизни приступов и поддерживающая противосудорожная терапия. В первую условную клиническую фазу, как правило, тактика диагностики и лечения определяется уровнем угрозы для жизни ребенка и является уделом работы реанимационной службы. Подбор, коррекция терапии, контроль и динамическое наблюдение

в фазу хронического процесса проводят неврологи-эпилептологи.

Терапия острого этапа первичной реализации неонатальных судорог на основе предполагаемой по клинико-инструментальным данным или подтвержденной этиологии — сложная задача, которая требует разработки соответствующего алгоритма. В первую очередь необходимо обеспечить поддержание гомеостаза организма: температурный режим, адекватную вентиляционную поддержку, стабильность гемодинамики, коррекцию кислотно-основного состояния, параметров метаболизма до начала противосудорожной терапии. Выбор противоэпилептических препаратов, разрешенных к применению в неонатальном периоде, во всем мире ограничен в виду отсутствия доказательной базы их эффективности и безопасности. В мировой практике все чаще для купирования судорожного синдрома начинают применять левитирацетам, топирамат, ламотриджин, однако данные об эффективности подобной противоэпилептической терапии у новорожденных ограничены [8–11].

Фенобарбитал до сих пор остается препаратом первого ряда при неонатальных судорогах во всем мире [9–13], несмотря на свидетельства ряда исследований о его потенциальной нейротоксичности в виде отрицательных реакций на когнитивное развитие и память в случае применения у детей раннего возраста [10, 11], при этом эффективность монотерапии данным препаратом составляет примерно 50%. Следует помнить, что в Российской Федерации зарегистрирована только пероральная форма фенобарбитала, поэтому существуют ограничения его использования у детей, которым по тяжести состояния (при нарушении витальных функций) или с учетом сопутствующей патологии невозможно ввести препарат перорально. Перечисленные ограничения по клинической и/или энцефалографической ситуации часто обуславливают необходимость выбора и назначения другой противоэпилептической терапии как для купирования дебюта судорог, так и для осуществления поддерживающей терапии [12].

К препаратам первого ряда для купирования угрожающих жизни острых судорог без установленной этиологии в условиях отделения анестезиологии и реанимации Института перинатологии и педиатрии Национального исследовательского медицинского центра им. В.А. Алмазова относится также диазепам, применение которого возможно при проведении кардиореспираторного мониторинга ввиду его проаритмогенного и гипотензивного эффектов. При рефрактерности судорог к противоэпилептической терапии возможно назначение препаратов второго ряда: тиопентала натрия или лидокаина, которые также дают ярко выраженные побочные эффекты: кардиореспираторную депрессию, нарушения ритма сердца.

При предполагаемой или доказанной эпилептической природе неонатальных судорог используются

вальпроаты, левитирацетам, окскарбазепин. Эти препараты относятся к поддерживающей противоэпилептической терапии и применяются длительным курсом. Все лекарственные средства данных групп дают свои побочные эффекты и имеют возрастные ограничения, что требует соблюдения правил оформления для назначения внеформулярных препаратов.

Достаточно часто требуется проведение комбинированной противоэпилептической терапии. Противосудорожная эффективность комбинации фенобарбитал + лидокаин повышается до 80% [9, 13]. Необходимо отметить, что в последние годы все чаще при подозрении на эпилептический синдром в качестве препаратов первого ряда используются пиридоксин и пиридоксальфосфат как этиотропное лечение витамин-ассоциированных приступов [6, 9, 10].

Патологические изменения при контрольном электроэнцефалографическом обследовании считаются риском рецидива судорог и требуют обязательного назначения поддерживающей противоэпилептической терапии. Риск повторных судорог в отсутствие таковых изменений составляет не более 10%.

Критерии прекращения терапии должны быть как клиническими, так и электроэнцефалографическими [1]. Продолжительность противоэпилептической терапии, по нашему мнению, должна быть минимальной, однако существуют противоречивые мнения относительно последствий для нервно-психического развития детей как длительного, так и краткосрочного применения противосудорожных препаратов [6].

В статье представлены данные нашей клиники об этиологической структуре и алгоритме стандартизированного поэтапного лечения неонатальных судорог от купирования острой неотложной ситуации до начала поддерживающей хронической терапии по клинико-электроэнцефалографическим показаниям.

Цель исследования: представить алгоритм терапии верифицированного судорожного синдрома доношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения анестезиологии и реанимации Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Представленная в исследовании когорта пациентов характеризуется тяжелым состоянием ввиду отягощенного антенатального периода, тяжелой соматической и инфекционной перинатальной патологии, грубых врожденных пороков развития, в том числе требующих экстренной хирургической коррекции.

Проведен ретроспективный анализ данных 449 историй болезни детей, рожденных в 2016 и 2017 гг. Критерии включения в исследование: доношенность новорожденных (гестационный возраст 37–42 нед)

с клинической и/или энцефалографической верификацией судорог в неонатальном периоде. Критерии исключения: рожденные с гестационным возрастом менее 37 нед и более 42 нед, отсутствие клинической и энцефалографической верификации судорог в неонатальном периоде. В исследование включены 36 пациентов с первичной реализацией судорог в первые 28 сут жизни. Исследованы параметры распределения по времени первичной реализации судорог от момента рождения, их генеза, эффективности проводимой противоэпилептической терапии. Использована описательная статистика по программе Epi Info 7.2.2.16.

Результаты

Из пролеченных в отделении анестезиологии и реанимации новорожденных в 2016–2017 гг. 449 детей (доношенные новорожденные с соматической, хирургической и кардиохирургической патологией) у 36 (8,0%) были диагностированы неонатальные судороги. Столь высокий уровень первичной реализации судорог неонатального периода обусловлен тяжестью состояния представленной в исследовании когорты пациентов неонатально-реанимационного профиля. На рис. 1 представлено распределение новорожденных по времени дебюта приступов.

По этиологии судороги расценены как симптоматические у 35 (97,33%) детей вследствие следующих причин:

- гипоксически-ишемическое и травматическое поражение ЦНС (без или с кровоизлиянием в мозг и/или его оболочки, тромбозом корковых вен, отеком мозга) – у 14 (38,89%) детей;
- транзиторные метаболические нарушения (гипогликемия; гипокальциемия; гипомagnesия; гипербилирубинемия) – у 6 (16,67%);

– врожденные нарушения обмена веществ – у 2 (5,56%);

– нейроинфекции (менингиты, менингоэнцефалиты, вентрикулиты бактериальной, грибковой, вирусной этиологии, включая инфекции TORCH-комплекса) – у 7 (19,44%);

– другие причины (врожденные пороки развития ЦНС, синдром абстиненции) – у 6 (16,67%).

Неонатальная генетическая эпилепсия диагностирована у 1 (2,77%) ребенка (синдром Отахара), диагностический поиск и тактика ведения которого имели значительные трудности ввиду имеющейся тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Выявлено превалирование первичной реализации неонатальных судорог, обусловленных гипоксически-ишемическим и травматическим поражением головного мозга, транзиторными метаболическими нарушениями и инфекцией ЦНС в первые 4 сут жизни у новорожденных. Значительно реже дебют судорог у детей с врожденными нарушениями обмена веществ (аминоацидурией) происходил в возрасте старше 7 сут жизни.

При дебюте судорог у пациентов в представленной группе положительный терапевтический эффект был достигнут применением следующих методов лечения:

– без антиконвульсантов (коррекция транзиторных метаболических нарушений – гипогликемии, гипокальциемии) у 3 (8,33%) детей;

– монотерапия фенobarбиталом (первый ряд противоэпилептической терапии в отсутствие нарушений витальных функций) – у 5 (13,89%);

– монотерапия диазепамом (первый ряд противоэпилептической терапии при наличии нарушений витальных функций) у 4 (11,11%);

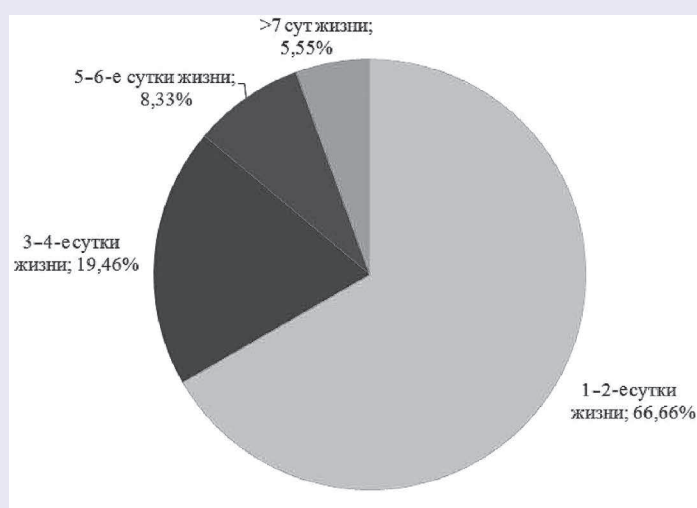


Рис. 1. Время реализации дебюта судорог у доношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Fig. 1. Aetiology of acute symptomatic seizures by predominant time of onset in neonatal ICU Almazov National Medical Research Centre.

– монотерапия тиопенталом натрия (второй ряд противоэпилептических препаратов при наличии нарушений витальных функций) – у 5 (13,89%);
– препараты вальпроевой кислоты – у 8 (22,22%);
– комбинация препаратов первого и второго ряда противоэпилептической терапии (тиопентал натрия + диазепам; тиопентал натрия + фенобарбитал) – у 11 (30,56%).

Левитирацетам не применялся в качестве терапии второго ряда для купирования криза, резистентного к противосудорожным препаратам первого ряда в связи с наличием только пероральной формы выпуска этого лекарственного средства, ограниченной для применения в неонатальном периоде в РФ.

Распределение пациентов на момент перевода из отделения реанимации в зависимости от подобранной эффективной поддерживающей противоэпилептической терапии представлено на рис. 2. Без поддерживающей противоэпилептической терапии выписаны 7 (19,44%) детей.

Эффект от эмпирического применения пиридоксина (при исключении таких этиологических факторов неонатальных судорог, как гипогликемия, гипокальциемия, нейроинфекции, внутричерепное кровоизлияние и тяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС) не выявлено. Однако нами не был применен опыт зарубежных коллег относительно последовательного использования пиридоксина и пиридоксальфосфата, учитывая отсутствие лабораторных данных о дефиците данных коферментов.

Подбор терапии осуществлялся с учетом основного этиологического фактора судорог. В представленной группе пациентов свою терапевтическую

эффективность показали следующие противосудорожные препараты и их комбинации:

1. Гипоксически-ишемическое поражение мозга было выявлено у 15 (41,67%) детей из группы с положительным терапевтическим эффектом на фоне применения фенобарбитала, диазепама, тиопентала натрия, а также их комбинаций.

2. Нейроинфекции, врожденные пороки ЦНС диагностированы у 8 (22,22%) детей с эффектом от применения вальпроатов (в отсутствие возможности энтерального питания и при неэффективности комбинации противоэпилептических средств первого и второго ряда).

3. Врожденные нарушения обмена веществ установлены у 6 (16,67%) детей с эффектом от применения левитирацетама, окскарбазепина (при возможности энтерального питания и неэффективности комбинации противоэпилептических средств первого и второго ряда).

При транзиторных метаболических расстройствах у 6 (16,67%) детей положительный эффект достигнут в результате коррекции гипогликемии, гипокальциемии и применения фенобарбитала коротким курсом на этапе купирования и стабилизации острых нарушений гликемического статуса и уровня электролитов.

С учетом анализа частотного распределения этиологии неонатальных судорог нами разработан алгоритм их лечения (рис. 3).

Обсуждение

Полученные нами данные по распространенности и этиологической структуре неонатальных судорог сопоставимы с мировыми и российскими показателями [4–6, 10, 11]. Генетическая эпилеп-

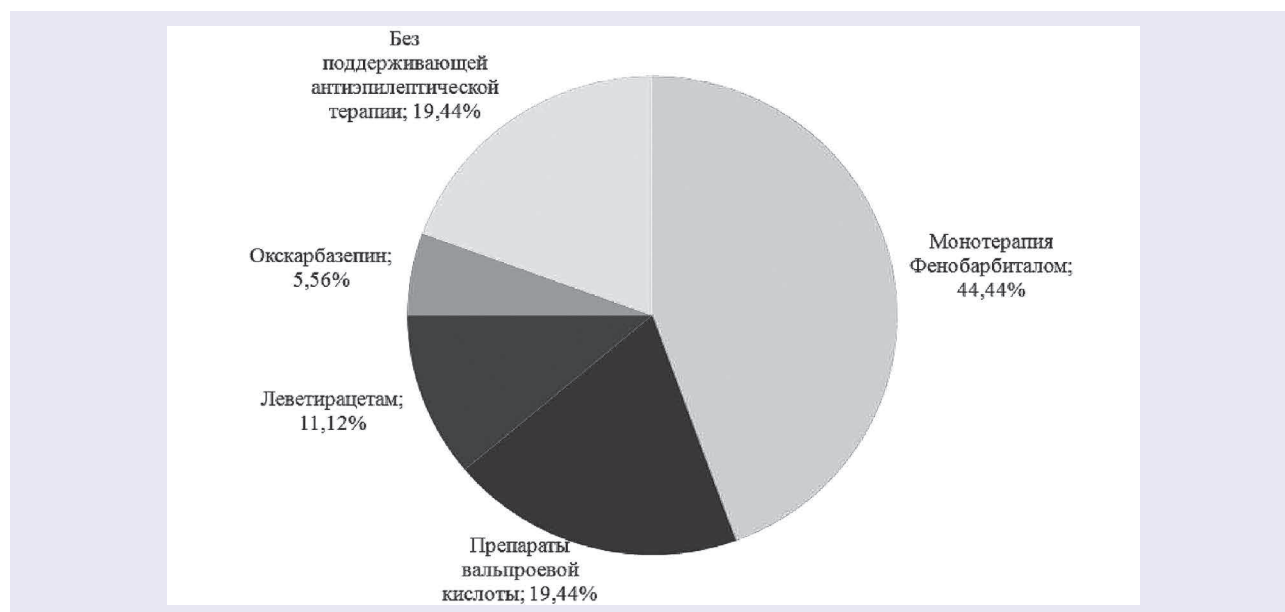


Рис. 2. Структура эффективной поддерживающей противоэпилептической терапии судорог у доношенных новорожденных в представленной группе.

Fig. 2. The structure of effective maintenance antiepileptic therapy for seizures of full-term newborns in the presented group.

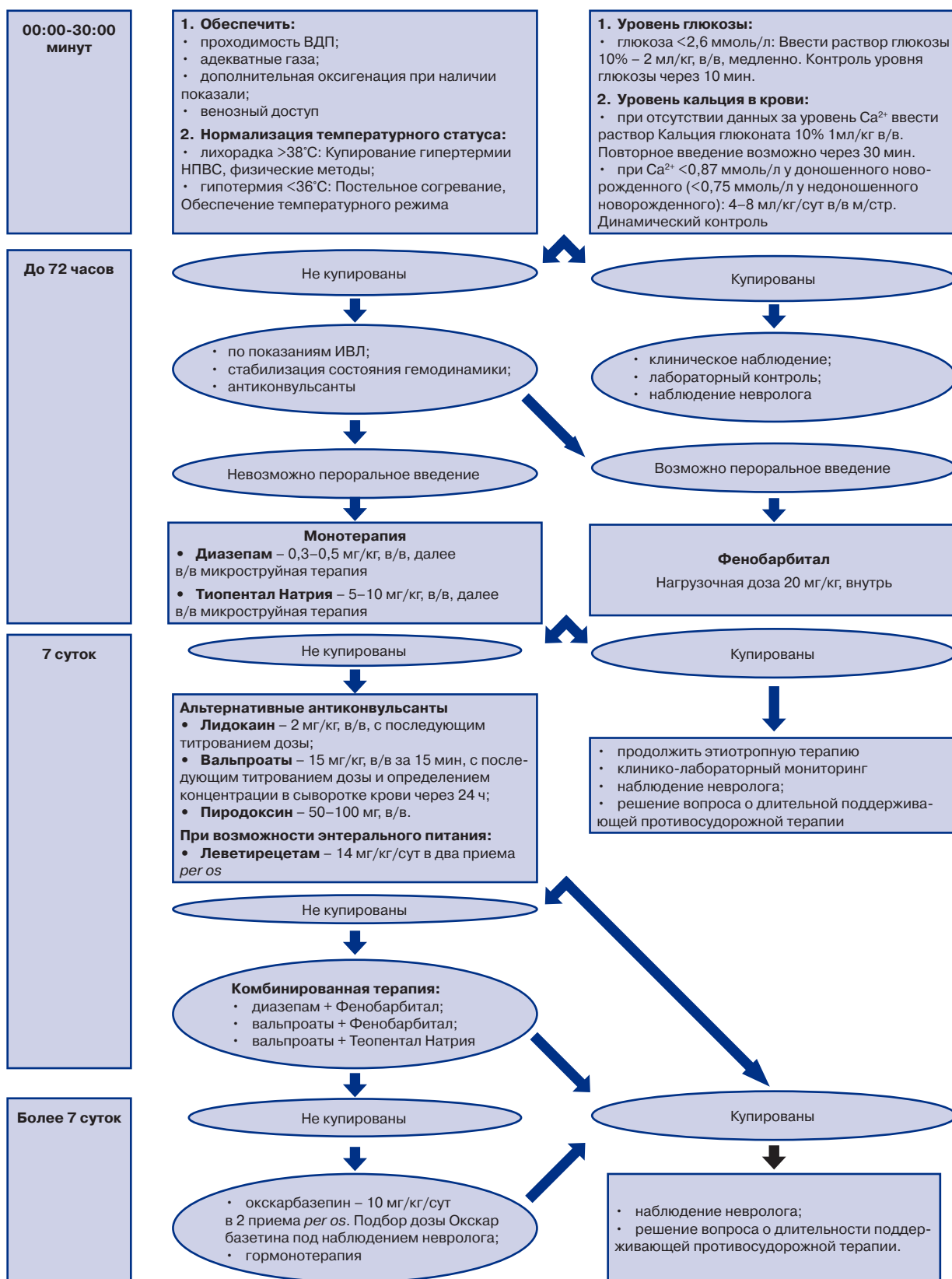


Рис. 3. Алгоритм терапии при судорожном синдроме у новорожденного.

Fig. 3. Suggested algorithm for the treatment of neonatal seizures.

в/в – внутривенно; ВДП – верхние дыхательные пути; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; м/стр – микроструйно; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

тическая природа неонатальных судорог в условиях отделения анестезиологии и реанимации новорожденных Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова была подтверждена лишь в 2,77% случаев. Высокий уровень первичной реализации судорожного синдрома у доношенных новорожденных (8,0%) обусловлен особенностями представленной в исследовании когорты пациентов неонатально-реанимационного профиля.

Направленность современной медицины на персонализацию лечебно-диагностического процесса не исключает унификации подходов к терапии угрожающих жизни состояний, из чего следует, что необходима разработка единого стандарта лечения детей с неонатальными судорогами на основании накопленного опыта ведения данной когорты пациентов.

При симптоматических пароксизмах без нарушения витальных функций, по нашему мнению, препаратом первого ряда остается фенobarбитал, однако его эффективность составляет примерно 50%. При пароксизмах генерализованных судорог с нарушением витальных функций противосудорожным препаратом выбора является диазепам, а при его неэффективности — тиопентал натрия. Неэффективность монотерапии неонатальных судорог у 1/3 детей требует начала комбинированной противоэпилептической терапии из препаратов первого и второго рядов.

Судорожный синдром, вызванный исключительно электролитно-метаболическими нарушениями, встречается по данным нашего исследования менее чем у 10% детей. Однако нормализация параметров метаболизма является неотъемлемой первоначальной частью терапии неонатальных судорог. Эффекта от терапии пиридоксином в нашем исследовании не получено, однако не были исключены другие варианты витамин-ассоциированных судорог.

При эпилептической этиологии судорог (структурная, генетическая эпилепсия) средствами выбора у новорожденных в нашем центре являются препараты вальпроевой кислоты, при их неэффективности

и при возможности энтерального кормления — леветирацетам и окскарбазепин. К сожалению, в отличие от зарубежных коллег, у нас отсутствует опыт применения леветирацетама в качестве противосудорожной терапии дебюта судорог у новорожденных детей, как препарата off-label. Стоит отметить, что 19,44% детей с дебютом неонатальных судорог переведены из реанимационного отделения без поддерживающей противоэпилептической терапии при наличии стабильных клинических и электроэнцефалографических данных.

С учетом медико-социальной значимости раннего начала эффективной терапии острых симптоматических судорог для снижения риска развития эпилепсии и неврологического, в том числе когнитивного дефицита, а также отсутствия единых представлений о диагностике и лечении детей с неонатальными судорогами нами разработан алгоритм ведения таких детей.

Заключение

Тактика ведения новорожденных детей с судорогами индивидуальна, однако алгоритм диагностики и лечения требует унификации для каждого медицинского учреждения, что облегчит и ускорит оказание эффективной квалифицированной помощи детям. В настоящее время монотерапия противосудорожными препаратами эффективна не более чем в половине случаев неонатальных судорог, а препаратами первого ряда остаются фенobarбитал и диазепам. Препарат леветирацетам, применяемый за рубежом в терапии дебюта неонатальных судорог, не используется в России в связи с отсутствием зарегистрированной парентеральной формы. Треть пациентов нуждается в подборе комбинации антиэпилептических препаратов. Большое значение имеют диагностика и коррекция транзиторных метаболических нарушений, таких как гипогликемия и гипокальциемия, до назначения противосудорожной терапии. Витаминотерапия пиридоксином не продемонстрировала должной эффективности, вероятно, по причине малой выборки пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. Geneva: WHO; 2011; 95.
2. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 896. [Neonatology. National leadership. Brief Edition. N.N. Volodin (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 896. (in Russ.)]
3. Volpe J.J. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018; 1189.
4. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Заваденко Н.Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (3): 19–30. [Zavadenko A.N., Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Rogatkin S.O., Zavadenko N.N. Causes of neonatal seizures in children of different gestational age. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya. 2018; 10 (3): 19–30. (in Russ.)] DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030
5. Neonatal seizures: Queensland Maternity and Neonatal Clinical guideline. Brisbane Queensland Health, 2017; 32. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf (дата обращения 29.06.2019).
6. Hart A.R., Pilling E.L., Alix J.J.P. Neonatal seizures. Part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. Arch Dis Child Educ

- Pract Ed 2015; 100: 226–232. DOI: 10.1136/archdis-child-2014-306388
7. *Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G.* Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19 (1): 6–14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.10.001
 8. *Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R.* Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20 (2): 76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76
 9. *Benevent J., Montastruc J.L., Touati G., Hachon LeCamus C., Baudou E.* Adverse Effects of Treatment with Valproic Acid during the Neonatal Period. *Neuropediatrics* 2018; 50 (01): 031–040. DOI: 10.1055/s-0038-1676035
 10. *Dizon M.L.V., Rao R., Hamrick S.E., Zaniletti I., DiGeromo R., Natarajan G. et al.* Practice variation in anti-epileptic drug use for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy among regional NICUs. *BMC Pediatr* 2019; 19 (1): 67. DOI: 10.1186/s12887-019-1441-7
 11. *Pearl P.L.* Amenable treatable severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23 (2): 158–66. DOI: 10.1016/j.spen.2016.06.004
 12. *Hellstrom-Westas L., Boylan G., Agren J.* Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015; 104 (2): 123–129. DOI: 10.1111/apa.12812
 13. *Холин А.А.* Применение инъекционных форм вальпроатов при эпилептическом статусе у взрослых и детей. *Русский журнал детской неврологии* 2014; 9 (3): 23–29. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-23-29 [*Kholin A.A.* The use of injectable forms of valproate with epileptic status in adults and children. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2014; 9 (3): 23–29 (in Russ.)]

Поступила: 11.09.19

Received on: 2019.09.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей

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

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Obesity and its role in the development of metabolic syndrome in children

L.M. Panasenko, J.V. Nefedova, T.V. Kartseva, M.I. Cherepanova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

В детском и подростковом возрасте происходит закладка основ здоровья, формируются навыки правильного образа жизни, неотъемлемой частью которых является правильное питание. Избыток или недостаток тех или иных нутриентов может спровоцировать развитие в дальнейшем хронических форм алиментарно-зависимой патологии. Детское ожирение влечет за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья. В статье изложены современные представления о патогенезе метаболического синдрома у детей и подростков, методах диагностики, профилактики и лечения.

Ключевые слова: дети, подростки, паратрофия, ожирение, метаболический синдром, прикормы, питание.

Для цитирования: Панасенко Л.М., Нefeldова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 125–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-125-132

The health basis and correct lifestyle habits, including proper nutrition, are formed in the childhood and adolescence. An excess or deficiency of certain nutrients can cause chronic forms of alimentary-dependent pathology. Childhood obesity results in both short-term and long-term unfavorable effects on physical and psychosocial health. The article presents modern ideas about the pathogenesis of the metabolic syndrome in children and adolescents, diagnostic, prevention and treatment methods.

Key words: children, adolescents, parathrophy, obesity, metabolic syndrome, supplementary food, nutrition.

For citation: Panasenko L.M., Nefedova J.V., Kartseva T.V., Cherepanova M.I. Obesity and its role in the development of metabolic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 125–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-125-132

В последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, отмечается рост числа детей с нарушениями нутритивного статуса. Прослеживается взаимосвязь между развитием избыточной массы тела на первом году жизни и метаболического синдрома в дальнейшем [1]. Одновременно с ростом числа детей с метаболическим синдромом увеличивается число детей, имеющих отдельные его компоненты — артериальную гипертензию, дислипидемию, риск развития раннего атеросклероза, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, сосудистые нарушения [2].

С учетом особенностей современного общества среди основных факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения можно выделить ведущие: несбалансированное питание, гиподинамия, влияние образования и семейных факторов. Под хроническими расстройствами питания (дистрофии) понимаются заболевания детей раннего

возраста, характеризующиеся нарушениями усвоения питательных веществ тканями организма, что сопровождается дисгармоничным развитием ребенка.

Паратрофия — это одна из частых форм нарушения питания детей до 2 лет, характеризующаяся избытком массы тела у ребенка. Причиной антенатальной паратрофии чаще всего служат несбалансированное питание будущей матери (внутриутробное программирование ожирения), рождение крупного плода (независимо от индекса массы тела матери), характер родоразрешения и др., а в постнатальном периоде — избыточное потребление ребенком углеводов («мучная болезнь») и белков («молочное» нарушение питания). Выделяют следующие степени паратрофии: I степень — величина превышения массы тела составляет 11% и более; II степень — превышение массы тела на 21–30%; III степень — превышение массы тела на 31% и более.

Наиболее распространенной причиной паратрофии служит беспорядочное кормление: некоторые дети предпочитают более частые приемы пищи (питание по требованию), их следует правильно организовать, избегая стихийных перекусов, начиная уже с периода кормления грудью. Необходимо помнить, что знаками голода могут быть вращательные движения головы в поисках материнской груди, чмокания губами, громкий, настойчивый плач, активные сосательные движения губ. Многие родители делают большую ошибку, используя кормление младенца

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Панасенко Людмила Михайловна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Нефедова Жанета Валерьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Черепанова Мария Игоревна — ординатор кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета 630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

в качестве средства снижения беспокойства. Эта практика, по данным многочисленных исследователей, приводит к большей прибавке массы тела и формирует привычку «заедать» стресс в более старшем возрасте.

Неспособность детей регулировать свои эмоции увеличивает употребление пищи и риск развития ожирения. Кормление ребенка в отсутствие голода придает питанию свойства вознаграждения. Младенец грудного возраста способен есть в ответ на такие стимулы, как вид пищи, эмоциональное напряжение, плохое самочувствие и т.д. Именно поэтому адекватное регулирование питания родителями является важным фактором предупреждения избыточной массы тела, переедания, вытеснения из рациона ребенка важных продуктов питания, развития кариеса и др. Родителям следует объяснять возможные причины беспокойства ребенка и принимать иные меры, помимо кормления.

Следующими частыми причинами служат метаболические дефекты (такие, как нарушения обмена аминокислот, болезни накопления, повышение уровня соматотропного гормона гипофиза, инсулина), гиподинамия, недостаточное пребывание на свежем воздухе, задержка в организме лишнего количества воды и пр.

Симптомы. Ребенок с паратрофией часто обладает характерным телосложением: широкая грудная клетка, короткая шея, округлые формы тела, узкие лопатки. Отмечается бледность кожных покровов, избыточное отложение жира в подкожной жировой клетчатке, снижение тонуса мышц, упругости тканей. У детей с паратрофией возможны проявления рахита, аллергические реакции, дисбиоз, запор.

Основу терапии избыточной массы тела у младенцев составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку (гимнастика, плавание). Комиссия ВОЗ по борьбе с детским ожирением рекомендует исключительно грудное вскармливание до возраста 6 мес. Введение прикорма в рацион детей младше 4 мес нежелательно, соблюдение этой рекомендации может способствовать профилактике детского ожирения.

После достижения ребенком указанного возраста необходимо введение питательного, безопасного, а также соответствующего возрасту и потребностям организма прикорма при продолжении грудного вскармливания. В качестве первого прикорма детям с паратрофией рекомендуются овощные пюре, богатые пищевыми волокнами. Например, отечественные гипоаллергенные овощные пюре из ассортимента «Первый выбор» от «ФрутоНяня»: из брокколи, из цветной капусты или кабачков. Овощные пюре не содержат поваренной соли, сахара, специй, лимонной и аскорбиновой кислот, крахмала, рисовой муки, консервантов, красителей, искусственных и вкусовых добавок, а также ГМО.

В качестве второго прикорма наиболее рационально применение зерновых: гречневой, рисовой и кукурузной инстантных безмолочных каш, не содержащих в своем составе глютена. Хорошим примером являются детские гипоаллергенные, безмолочные каши «ФрутоНяня» из ассортимента «Первый выбор»: рисовая, гречневая. Целесообразно также использование хлеба с добавлением цельных зерен.

Важно заменить привычно используемые сладкие напитки (соки, компоты, кисели) на детскую воду, дегазированные столовые минеральные воды, травяные чаи. В питании детей раннего возраста рекомендовано не использовать продукты с выраженным сокогонным эффектом (бульоны и супы, содержащие экстрактивные вещества, вкусовые приправы, кислые и соленые продукты и др.) [3].

Таким образом, у детей раннего возраста организация рационального питания — основной метод профилактики паратрофии и должна строиться на следующих основных принципах:

- нормализация ежедневного рациона по содержанию и соотношению основных пищевых веществ в соответствии с рекомендованными возрастными нормами потребления, с помощью чего можно добиться замедления нарастания массы тела;
- устранение ночных кормлений при избыточном питании вследствие перекорма грудным молоком, упорядочение режима кормлений, уменьшение на несколько минут продолжительности каждого кормления;
- обеспечение детей на искусственном вскармливании дополнительным количеством жидкости;
- организация рационального режима питания;
- проведение коррекции содержания липидов в рационе растительными жирами (общее количество жира должно составлять в 1-й четверти первого года жизни 6,5 г, во 2-й — 6,0 г, в 3-й — 5,5 г, в 4-й — 5 г на 1 кг массы тела);
- введение углеводов преимущественно с овощными и фруктовыми блюдами при значительном ограничении сахара и мучных продуктов (количество углеводов на 1 кг массы тела — 12 г);
- введение оптимального количества белка, за счет как растительных продуктов, так и полноценных по аминокислотному составу животных белков: 1,0–1,5 г на 1 кг массы.

Питание детей 2–3 лет в меньшей степени контролируется педиатрами и в большей степени связано с привычным характером питания в семье. Ребенок пытается подражать взрослым, пробует их еду и напитки. Очень важно в этот период научить ребенка есть здоровую пищу, потому как формирование индивидуальных пищевых привычек закладываются именно в это время и может способствовать развитию избыточной массы тела и ожирения.

Избыточная масса тела — состояние, при котором имеется чрезмерное накопление жировой ткани

в организме, и масса тела превышает должную для этого возраста и пола.

Ожирение — гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме.

Индекс массы тела (ИМТ; индекс Кетле) — индекс, который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах. ИМТ позволяет косвенно судить о количестве жировой ткани в организме и диагностировать наличие низкой, нормальной, избыточной массы тела или ожирения [4].

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score). В них учитываются не только длина и масса тела, но также и пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что ИМТ меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику количества жировой ткани.

С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков следует определять как $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ. На сайте ВОЗ представлены нормативные значения длины и массы тела для детей в виде таблиц и кривых как для возрастной группы от 0 до 5 лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru/>), так и для детей 5–19 лет [5].

Классификация ожирения

По этиологии:

простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) — ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности (89–90% всех случаев);

гипоталамическое — ожирение, связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом;

при нейроэндокринных заболеваниях — гиперкортицизме, гипотиреозе и др.;

ятрогенное — вызванное длительным приемом глюкокортикоидов, антидепрессантов и других препаратов;

моногенное — ожирение вследствие мутации в генах лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типов, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора — тропомиозинсвязанной киназы B;

синдромальное — ожирение при генетических синдромах Прадера–Вилли, ломкой хромосомы X, Альстрема, Кохена, Дауна, псевдогипопаратиреозе и др.

При постановке диагноза также выделяют осложнения и коморбидные состояния.

По степени ожирения: I степень — SDS ИМТ 2,0–2,5; II степень — SDS ИМТ 2,6–3,0; III степень — SDS ИМТ 3,1–3,9; IV степень (морбидное) — SDS ИМТ $\geq 4,0$.

Имеются различия в определении ожирения у детей в возрасте до 2 лет и старше. Если детям старше 2 лет диагноз ожирения устанавливается в соответствии с хорошо известными критериями превышения ИМТ ≥ 95 -го перцентиля для возраста и пола, то в возрасте менее 2 лет рекомендуется диагностировать ожирение при превышении массы, должной для роста и пола, 97-го перцентиля по шкале ВОЗ. Лабораторное обследование для исключения эндокринных причин ожирения проводится по показаниям [6].

При сборе анамнеза необходимо учитывать массу при рождении, возраст дебюта ожирения, психомоторное развитие, наследственный анамнез по ожирению (включая массу и длину тела родителей), сахарному диабету 2-го типа и сердечно-сосудистым заболеваниям, динамику роста, наличие неврологических жалоб (головные боли, нарушение зрения).

Объективные данные включают длину и массу тела, SDS ИМТ, окружность талии, характер распределения подкожной жировой клетчатки, артериальное давление, наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, acanthosis nigricans, андрогензависимой дерматии (у девочек — гирсутизм, акне, жирная себорея), стадия полового развития, специфические фенотипические особенности (характерные для синдромальных форм).

Лабораторная диагностика включает биохимический анализ крови с определением липидограмм и трансаминаз печени, стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с определением уровня глюкозы натощак и через 120 мин, гормональные исследования по показаниям (тиреотропный и адренотропный гормоны, свободный тироксин, кортизол, лептин, паратгормон, проинсулин и др.).

Критериями дислипидемии (при наличии 2 показателей и более) служат уровень холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л; уровень триглицеридов $>1,3$ ммоль/л (для детей до 10 лет) и $\geq 1,7$ ммоль/л (для детей старше 10 лет); уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л (мальчики) и $\leq 1,03$ ммоль/л (девочки); уровень липопротеидов низкой плотности ≥ 0 ммоль/л.

Оценка глюкозотолерантного теста

Нормогликемия — это уровень глюкозы натощак менее 5,6 ммоль/л и уровень глюкозы через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста менее 7,8 ммоль/л.

Нарушение гликемии натощак: уровень глюкозы натощак составляет 5,6–6,9 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста соответствует 7,8–11,1 ммоль/л.

Пациенты с нарушением гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе составляют группу риска развития сахарного диабета, а данные расстройства углеводного обмена расцениваются как предиабет. В повседневной практике для оценки инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают значения стимулированного выброса инсулина и индекса Matsuda, определяемые по данным перорального глюкозотолерантного теста, значения индекса ниже 2,6 свидетельствуют о наличии инсулинорезистентности.

По показаниям детям назначают ультразвуковое исследование внутренних органов, электро- и эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию головного мозга и др. При необходимости проводятся молекулярно-генетические исследования: определение кариотипа, поиск мутаций в генах при подозрении на моногенное ожирение и синдромальные формы. Могут понадобиться консультации специалистов: диетолога, врача ЛФК, психолога, невропатолога, кардиолога, отоларинголога, гастроэнтеролога, гинеколога, генетика [7, 8].

Результаты обзоров данных литературы свидетельствуют, что раннее введение прикорма (до достижения ребенком возраста 4 мес), содержание большого количества белка и высокая калорийность прикорма, а также несоблюдение руководств по кормлению, составленных на основании доказательных исследований, могут ассоциироваться с избыточной массой тела и ожирением в последующие периоды жизни. В группы риска развития ожирения в подростковом периоде входят дети, рожденные с массой тела менее 2500 г и более 4000 г. Тяжесть клинико-функциональных и метаболических нарушений у детей с ожирением возрастает по мере взросления ребенка: повышается уровень гликемии натощак с формированием инсулинорезистентности, чаще регистрируются гиперхолестеринемия и дислипидемия, в подростковом возрасте увеличивается риск формирования стабильной артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка, ангиопатии сетчатки и дисфункции эндотелия.

Анализ особенностей течения ожирения и формирования осложнений в разные возрастные периоды свидетельствует о необходимости более раннего вмешательства с проведением активных профилактических мероприятий у детей младше 14 лет, поскольку в возрасте 15–18 лет ожирение сопряжено с более глубокими клинико-функциональными и метаболическими изменениями и развитием осложнений. Выделение двух патогенетических линий развития ожирения у подростков 15–18 лет позволяет предположить, преимущественно по какому из патогенетических вариантов может в дальнейшем прогрессировать заболевание: развитие гипертонической болезни или нарастание метаболических нарушений

с формированием сахарного диабета 2-го типа. Это позволит оптимизировать диагностику и индивидуализировать содержание лечебно-профилактических мероприятий на ранних стадиях формирования болезни [9, 10].

Считается, что критическими для развития ожирения являются следующие периоды:

1. Период раннего возраста. На 1-м году жизни перекорм ребенка ведет к увеличению числа адипоцитов, но не их размеров. При своевременной и грамотной коррекции рациона в этот период вероятен благоприятный исход.

2. Препубертат (7–10 лет), когда ожирение может иметь рецидивирующий характер, часто бывает стойким и предполагает формирование постоянного ожирения во взрослом возрасте, так как в этот период избыточное число адипоцитов не уменьшается, создается резерв для жировых депо.

3. Подростковый возраст. Преобладающее большинство подростков, имеющих избыточную массу тела, сохраняют ее и во взрослом возрасте. Данное ожирение во многом обусловлено перестройкой нейроэндокринной системы, связанной с половым созреванием и часто формирует так называемый гипоталамический синдром пубертатного периода с развитием метаболического синдрома.

Основными компонентами метаболического синдрома являются инсулинорезистентность тканей, гиперинсулинемия, дислипидемия, гиперурикемия, артериальная гипертензия [11]. В настоящее время вопрос метаболического синдрома считается одним из основных в медико-социальной и экономической сферах современного общества, приводящим к сокращению продолжительности жизни и ухудшению ее качества [11–13]. Распространенность метаболического синдрома в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, в скором будущем прогнозируется дальнейшее увеличение темпов его роста. Частота развития варьирует от 10,6% в Китае до 24% в США, в России метаболический синдром регистрируется у 18–22% взрослого населения [14].

Проявления метаболического синдрома чаще регистрируются в группе детей, имеющих наследственную отягощенность и избыточную массу тела. Отмечено, что у подростков с ожирением, развившимся до начала пубертатного периода, имеется высокая распространенность артериальной гипертензии и гиперинсулинемии [15].

Этиология метаболического синдрома связана с наличием ряда внешних и внутренних факторов: генетическая предрасположенность (например, мутация гена инсулинового рецептора на хромосоме 19); избыточное потребление животных жиров; распространенная реклама высококалорийной пищи; торговые автоматы в школах; отсутствие спортивных занятий в школе, компьютерные и электронные игры; избыточная масса тела у родителей;

плохие навыки питания и кулинарии; отсутствие знаний в семье о здоровье, медицинских последствиях ожирения; национальные традиции питания. Генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности может не реализоваться и не проявиться клинически в отсутствие соответствующих факторов внешней среды [16, 17].

В патогенезе ведущая роль отводится инсулинорезистентности тканей организма, которая приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, подавляет распад жиров, способствует прогрессированию абдоминального ожирения, постоянно истощает секреторный аппарат бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе, развитию сахарного диабета 2-го типа, способствует усилению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, повышению общего периферического сопротивления сосудов, гиперактивации симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, при этом увеличивается сердечный выброс, частота сердечных сокращений, величина артериального давления. Кроме того, инсулинорезистентность способствует дисфункции эндотелия сосудов (повышению секреции вазоконстрикторов — эндотелина, тромбосана и снижению продукции вазодилаторов — оксида азота, простациклина), что ведет к артериальной гипертензии.

Адиipoциты при абдоминальном ожирении характеризуются морфологическими и функциональными особенностями. Интраабдоминальные адиipoциты имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в интраабдоминальных адиipoцитах приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот, которые поступают по воротной вене в печень, а затем в системный кровоток. Это приводит к уменьшению связывания гепатоцитами инсулина, его деградации и развитию инсулинорезистентности в печени, к торможению супрессивного действия инсулина на глюкoгeнез, а также системной гиперинсулинемии, в свою очередь способствующей периферической инсулинорезистентности [18]. Адиipoциты висцеральной жировой ткани при ожирении синтезируют ряд гормонально-активных веществ (лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли альфа, инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангио-

тензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены), которые способствуют развитию артериальной гипертензии и метаболическим нарушениям [19–21].

Гиперурикемия — один из компонентов метаболического синдрома, наличие гиперурикемии повышает риск возникновения и прогрессирования артериальной гипертензии. Уровень мочевой кислоты отражает состояние пуринового обмена, его конечные продукты принимают активное участие в адаптационных реакциях организма. Поэтому наличие гиперурикемии свидетельствует, вероятно, о напряжении адаптации организма при воздействии внешних факторов окружающей среды и изменении внутреннего состояния органов и систем организма. Как бессимптомная гиперурикемия, так и подагра тесно связаны с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. По данным Р.Н. Desseinet al и соавт. (2000) [22], гиперинсулинемия наблюдается у 95% лиц с подагрой, метаболический синдром — у 76%.

Роль воспаления при метаболическом синдроме доказана различными исследованиями. Высокий уровень С-реактивного белка и фибриногена связаны с возрастанием риска развития острой коронарной болезни [23].

В настоящее время исследователи выделяют ряд компонентов, входящих в состав метаболического синдрома и связанных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, ранний атеросклероз/ишемическая болезнь сердца, высокая активность сосудистого воспаления, нарушение в системе гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, стеатоз печени, гипергомоцистеинемия, гипер С-пептидемия, лептинемия, увеличение уровня гликированного гемоглобина, поликистоз яичников, синдром апноэ во сне, гиперандрогения.

Диагноз метаболического синдрома может быть установлен в возрасте 10–16 лет, если у ребенка есть абдоминальный тип ожирения (окружность талии более 90-го перцентиля) и 2 любых компонента из нижеперечисленных: гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л), сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($\leq 1,03$ ммоль/л), повышенное артериальное давление, повышенный уровень глюкозы в крови (натощак $\geq 5,6$ ммоль/л) или ранее установленный диагноз сахарного диабета 2-го типа (на основе критериев метаболического синдрома у взрослых, разработанных Международной диабетической федерацией (IDF) в 2005 г. и адаптированных для детей и подростков в 2007 г.) [24]. Согласно критериям IDF метаболический синдром не формируется в возрасте 6–10 лет; можно говорить только о группе риска, так как постановка диагноза в этом возрасте не оправдана. Диагноз метаболического синдрома в возрасте

старше 16 лет может быть установлен при использовании критериев для взрослых. Выявление артериальной гипертензии должно проводиться с учетом рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2016) [25].

Лечение метаболического синдрома может включать как фармакологические, так и нефармакологические средства, но при этом основная задача — выработка новых долговременных навыков пищевого поведения и физической активности, а также формирование правильного образа жизни пациента с ожирением, что служит залогом отсутствия рецидивов заболевания [26].

Больным с ожирением рекомендуется соблюдать умеренно гипокалорийную диету со сниженным количеством жиров в потребляемой пище до 20–30% и повышением доли углеводов до 50–60%, содержащихся в овощах и фруктах, которые способствуют уменьшению массы тела, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации липидного состава крови и снижению артериального давления. Все пищевые ограничения пациента должны распространяться на всю его семью. Необходимо сделать близких не пассивными наблюдателями, а единомышленниками и активными участниками процесса похудения пациента. При метаболическом синдроме диетологические мероприятия должны состоять из совокупности 3 направлений: гиполипидемическое, гипотензивное, гипогликемическое.

Особенностями гиполипидемической диеты является снижение уровня употребления продуктов, содержащих холестерин, насыщенные жиры, включение в рацион клетчатки и антиоксидантов. Снижение уровня холестерина (менее 300 мг/сут на первом этапе, затем менее 200 мг/сут на втором этапе) достигается за счет уменьшения употребления жирных сортов сыра, молока (жирность 2,5% и выше), сметаны (жирность выше 10%), сливочного масла, тяжелых маргаринов, майонеза, сала, мяса утки, гуся, кожи курицы, яичного желтка, сала, мяса с видимым жиром, печени, мозга и почек животных. Клетчатка является продуктом, содержащим волокна, которые через усиление экскреции с калом нейтральных стеаринов умеренно снижают уровень холестерина. В день следует употреблять 25 г клетчатки, которая содержится в хлебе из муки грубого помола, овса, бобовых (горох, фасоль, чечевица), капусте, редисе, свежих огурцах, помидорах, кабачках и в некоторых видах фруктов и ягод (апельсины, земляника, малина).

Гипотензивная диета. Снижение потребления поваренной соли до 4 г способствует снижению артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Рекомендовано употребление калия и магния, источниками которых являются томаты, чернослив, апельсины, курага, бобовые.

Гипогликемическая диета. Большое значение придается так называемому гликемическому индексу углеводов, т.е. их способности повышать содержание глюкозы в крови по сравнению с самой глюкозой, гликемический индекс которой принят за 100). Так, французский диетолог М. Монтиньяк (2007) по этому признаку разделил все углеводы на «хорошие» (гликемический индекс менее 50) и «плохие» (с гликемическим индексом более 50). Сложные углеводы в рационе больных с ожирением должны быть представлены в основном продуктами с низким гликемическим индексом (капуста, грибы, бобовые, огурцы, помидоры, свежие фрукты, гречневая и овсяная каши и др.). Ограничиваются картофель, морковь, свекла, не рекомендуются манная и рисовая каши. Желательно использовать хлеб с отрубями.

Соблюдение диеты необходимо сочетать с увеличением физической активности. Стандартные рекомендации по физическим нагрузкам — это минимум (суммарно) физической активности умеренной интенсивности ежедневно. Сохранению режима физической активности может помочь включение множества коротких (10–15 мин) периодов активности (быстрая ходьба). В свободное время следует избегать пассивного отдыха (просмотр телевизора, компьютерные игры), в расписании дня необходимо выделить время для систематических физических упражнений (быстрая ходьба, плавание, катание на лыжах, бег, прыжки, игра в гольф, велонагрузки, командные виды спорта). Цель данной терапии — медленное снижение массы тела, не более 10% от исходной в течение 1 года в отсутствие повторного набора массы.

Медикаментозная терапия ожирения у детей ограничена. Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации, — это орлистат [27]. Орлистат — ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонкой кишке. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. Эффективность орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков оценена в контролируемых клинических исследованиях. Согласно данным работам, средняя динамика массы тела в группе орлистата составила от +0,53 кг (12 мес терапии, 12 мес наблюдения, 539 подростков), до –6,9 кг (6 мес терапии, 60 пациентов) [28, 29]. Орлистат назначается по 1 капсуле (120 мг) перед основными приемами пищи, максимальная суточная доза составляет 360 мг (по 1 капсуле 3 раза в день). Длительность лечения может составлять от 3 до 12 мес; при назначении препарата более 3 мес к терапии рекомендовано добавлять поливитаминные комплексы, учитывая воз-

можный риск снижения уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови. Применение метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа [30]. Использование препаратов октреотида, лептина, гормона роста ограничено рамками клинических и научных исследований и не может быть рекомендовано для общей

практики [31]. Хирургическая коррекция ожирения в педиатрии противопоказана [27].

Таким образом, для предупреждения развития избыточной массы тела, ожирения, а впоследствии и метаболического синдрома у детей и подростков необходимо обеспечить естественное вскармливание младенцев, соблюдать правильный режим питания, обращать внимание на качество и суточную калорийность пищи, вести борьбу с гиподинамией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э. Нарушения питания у детей раннего возраста. Лечащий врач 2011; 1: 47–53. [Skvortsova V.A., Netrebenco O.K., Borovik T.E. Eating disorders in young children. Lechashchii vrach 2011; 1: 47–53. (in Russ.)]
2. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. Вопросы современной педиатрии 2017; 16 (5): 399–405. [Netrebenco O.K., Ukraintsev S.E., Melnikova I.Yu. Obesity in children: new concepts and areas of prevention. Literature review. Voprosy sovremennoi pediatrii 2017; 16 (5): 399–405. (in Russ.)]
3. Левчук Л.В., Бородулина Т.В., Санникова Н.Е. Современный подход к назначению прикормов для ранней профилактики дефицитных состояний у детей первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59 (6): 120–125. [Levchuk L.V., Borodulina T.V., Sannikova N.E. Modern approach to the appointment of complementary foods for early prevention of deficient conditions in children of the first year of life. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59 (6): 120–125. (in Russ.)]
4. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015; 136. [Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Moscow: Praktika, 2015; 136. (in Russ.)]
5. World Health Organization. Geneva, 2005; 38. URL: <http://who.int/childgrowth/standards/rur>
6. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения. Проблемы эндокринологии 2015; 2: 39–44. [Peterkova V.A., Vasyukova O.V. On the issue of new classification of obesity. Problemy ehndokrinologii 2015; 2: 39–44. (in Russ.)]
7. Васюкова О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М., 2013; 17. [Vasyukova O.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. Moscow, 2013; 17. (in Russ.)]
8. Никитина И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. Лечащий врач 2018; 1: 31–34. [Nikitina I.L. Obesity in children and adolescents: a problem, solutions. Review of Russian and international recommendations. Lechashchii vrach 2018; 1: 31–34 (in Russ.)]
9. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Шубина Е.В., Александрова С.В. Возрастные особенности первичного ожирения у детей. Практическая медицина 2014; 9 (85): 126–130. [Maskova G.S., Chernaya N.L., Shubina E.V., Alexandrova S.V. Age characteristics of primary obesity in children. Prakticheskaya meditsina 2014; 9 (85): 126–130. (in Russ.)]
10. Загоруйко М.В., Бардымова Т.П., Рычкова Л.В. Ожирение у детей и подростков. Сибирский медицинский журнал 2010; 6: 16–18. [Zagoruiko M.V., Bardymova T.P., Rychkova L.V. Obesity in children and adolescents. Sibirskii meditsinskii zhurnal 2010; 6: 16–18. (in Russ.)]
11. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал 2014; 3 (107): 63–71. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Ott A.V. Metabolic syndrome: complex and unsolved problems. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2014; 3 (107): 63–71. (in Russ.)]
12. Katliki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Metabolic Syndrome and Non-Cardiac Vascular Diseases; an Update from Human Studies. Curr Pharm Des 2014; 20 (31): 4944–4952. DOI: 10.2174/1381612819666131206100750
13. Волков В.П. Метаболический синдром: история вопроса. Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал 2017; 38. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584>. [Volkov V.P. Metabolic syndrome: the history of the problem. Universum: Medicine and Pharmacology: electronic scientific journal 2017; 38. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584> (in Russ.)]
14. Ощенко Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг., пути по ее снижению. Кардиология 2009; 8 (2): 67–72. [Oshchepkova E.V. Mortality of the population from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006, ways to reduce it. Kardiologiya 2009; 8 (2): 67–72. (in Russ.)]
15. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017; 164. [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines). St. Petersburg, 2017; 164. (in Russ.)]
16. Бокова Т.А. Этиопатогенез метаболического синдрома у детей. Профилактика и лечение 2011; 1: 48–53. [Bokova T.A. Etiopathogenesis of metabolic syndrome in children. Profilaktika i lechenie 2011; 1: 48–53. (in Russ.)]
17. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Ключков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? М.: Прима Принт, 2017; 96. [Gubergrits N.B., Belyaeva N.V., Klochkov A.E., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. Metabolic syndrome: how to avoid polypragmasia? Moscow: Prima Print, 2017; 96. (in Russ.)]
18. Stefan N., Kantartzis K, Machann J., Schick F., Thamer C., Rittig K. et al. Identification and characterization of metabolically begin obesity in humans. Arch Intern Med 2008; 68: 1609–1616. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1609
19. Yildiz Y., Ozaksit G., Serdar Unlu B., Ozgu E., Energin H., Kaba M. et al. Serum adiponectin level and clinical, metabolic, and hormonal markers patients with polycystic ovary syndrome. Int J Fertil Steril 2014; 7 (4): 331–336. DOI: 10.3109/01443615.2014.902430
20. Урясеев О.М., Горбунова Д.Ю., Щербакова О.Н., Пыко А.А. Метаболический синдром — нерешенная проблема ме-

- дицины и современного общества. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2017; 16 (1): 160–164. [Uryasiev O.M., Gorbunova D.Yu., Shcherbakova O.N., Pyko A.A. Metabolic syndrome is an unsolved problem of medicine and modern society. Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii 2017; 16 (1): 160–164. (in Russ.)]
21. Sosnova E.A., Snegirev V.F. Metabolic syndrome. Arch Obstet Gynecol 2016; 3 (4): 172–180. DOI: 10.18821/2313-8726
 22. Dessein P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E., Joffe B., Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis 2000; 59: 539–543. DOI: 10.1136/ard.59.7.539.
 23. Sattar N., Scherbakova O., Ford I., Gaw A., Cleland S.J., Forouhi N.G. et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 2014; 53: 2855–2860. DOI: 10.2337/diabetes.53.11.2855
 24. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. М.: 2008; 253–288. [Russian recommendations of the Committee of Experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the Association of Pediatric Cardiologists. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Moscow, 2008; 253–288. (in Russ.)]
 25. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. М., 2012. <http://www.cardiosite.ru/recommendation/2016>. [Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Russian recommendations of the Committee of Experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the Association of Pediatric Cardiologists of Russia. Moscow, 2012. <http://www.cardiosite.ru/recommendation/2016>.]
 26. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома и ожирения у детей и подростков. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии 2014; 6 (2): 39–55. [Maydannik V.G. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome and obesity in children and adolescents. Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii (International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology) 2014; 6 (2): 39–55. (in Russ.)]
 27. Ожирение у детей и подростков, Клинические рекомендации Союза педиатров России. М., 2014; 38. [Obesity in children and adolescents, clinically the recommendations of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2014; 38. (in Russ.)]
 28. Chanoine J.P., Hampl S., Jensen C., Boldrin M., Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293 (23): 2873–2883. DOI: 10.1001/jama.293.23.2873
 29. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Савельева Л.В., Зубкова Н.А. Оценка эффективности применения ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом. Ожирение и метаболизм 2011; 4: 36–42. [Melnichenko G.A., Peterkova V.A., Savklyova L.V., Zubkova N.A. Evaluation of the effectiveness of xenical in the complex treatment of obesity in adolescent with metabolic syndrome. Ozhirenie i metabolism 2011; 4: 36–42. (in Russ.)]
 30. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. Diabetes Care 2007; 30: 395–402. DOI: 10.2337/dc06-1569
 31. Stafler P., Wallis C. Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone? Arch Dis Child 2008; 93: 341–345. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.024

Поступила: 22.01.20

Received on: 2020.01.22

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.

Использование гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascophillum nodosum* в терапии острого риносинусита

О.А. Гизингер

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

Hypertonic seawater solution with brown algae extract *Ascophillum nodosum* in the treatment of acute rhinosinusitis

O.A. Gizinger

Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Представлены данные о современных подходах к вопросам модуляции клеточных факторов врожденного иммунитета, факторов окислительного стресса при использовании гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascophillum nodosum* (содержание NaCl 15 г/л) у пациентов с острым риносинуситом.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 102 ребенка в возрасте от 5 до 8 лет, в анамнезе которых зарегистрировано более 5 эпизодов острого риносинусита в год. Оценивали количественный и качественный состав нейтрофильных гранулоцитов в смывах со слизистой оболочки полости носа, продукцию активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, содержание продуктов перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы и каталазы в назальных смывах.

Результаты. Установлено, что применение назального спрея гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascophillum nodosum* позволяет нормализовать клиническую картину, уменьшить количество рецидивов, восстановить функционально-метаболический статус нейтрофилов поверхности слизистой оболочки полости носа, восстановить баланс факторов перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы и каталазы.

Ключевые слова: дети, риносинусит, врожденный иммунитет, оксидативный стресс, гипертонический раствор морской воды, экстракт бурых водорослей *Ascophillum nodosum*.

Для цитирования: Гизингер О.А. Использование гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascophillum nodosum* в терапии острого риносинусита. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 133–140. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-133-140

The article presents modern approaches to the modulation of cellular factors of innate immunity, oxidative stress factors when using a hypertonic seawater solution with *Ascophillum nodosum* brown algae extract (NaCl 15 g/l) in patients with acute rhinosinusitis. Characteristics of the children and research methods. The authors examined 102 children aged from 5 to 8 years, with a history of more than 5 episodes of acute rhinosinusitis per year. We evaluated the quantitative and qualitative composition of neutrophilic granulocytes in washes from the mucous membrane of the nasal cavity, the production of reactive oxygen species (ROS) by neutrophilic granulocytes, the content of lipid peroxidation products, enzymes of the antioxidant system — superoxide dismutase and catalase in nasal washes.

Results. The authors found that the nasal spray of a hypertonic seawater solution with *Ascophillum nodosum* brown algae extract helps to normalize clinical picture, reduce number of relapses, restore functional and metabolic status of neutrophils of the nasal mucosa surface, restore balance of lipid peroxidation factors, antioxidant system enzymes — superoxide dismutase and catalase.

Key words: children, rhinosinusitis, innate immunity, oxidative stress, hypertonic seawater solution, *Ascophillum nodosum* brown seaweed extract.

For citation: Gizinger O.A. Hypertonic seawater solution with brown algae extract *Ascophillum nodosum* in the treatment of acute rhinosinusitis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(2): 133–140 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-133-140

Важной составляющей терапии риносинусита является очищение слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух от патогенов, наличие которых усиливает окислительный стресс, угнетает факторы местной антимикробной защиты. Особую актуальность данный процесс приобретает в связи с изменением вирулентности патогенов, ростом их антибиотикоустойчивости, развитием дисбиоти-

ческих нарушений [1]. Различные формы риносинусита встречаются в среднем у 15% населения [2]. Большинство научных статей и клинических рекомендаций свидетельствует о более высоком уровне заболеваемости острым риносинуситом у детей, посещающих организованные детские коллективы [2, 3]. У таких детей встречаются вторичные осложнения, снижение социального, адаптационного потенциала [4]. Спектр выявляемых при риносинуситах дисфункций затрагивает важные звенья гомеостатического регулирования: нарушение количественного состава и потенциала нейтрофильных гранулоцитов, формирование окислительного стресса на поверхности слизистых оболочек путем нарушения функ-

© Гизингер О.А., 2019

Адрес для корреспонденции: Гизингер Оксана Анатольевна — д.б.н., проф. кафедры иммунологии и аллергологии Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0001-9302-0155

e-mail: OGizinger@gmail.com

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

ционирования ключевых медиаторов про/антиоксидантной системы [5].

Солевые растворы морской воды гипертонической концентрации входят в большинство схем лечения заболеваний слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, разработанных медицинскими сообществами EPOS, ARIA, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps [6, 7]. A. Talbot и соавт. [8] в 1997 г. продемонстрировали, что воздействие гипертоническим раствором NaCl улучшает мукоцилиарный клиренс. D. Rabago и соавт. [9] выявили преимущества 6-месячного применения гипертонического солевого раствора при лечении хронических синуситов. Результаты Кокрейновского метаанализа, представленные в работе R. Jarvey и соавт. [10], как раз показали преимущества гипертонических растворов при лечении синуситов. Данные преимущества основаны на механизме действия гипертонических растворов, при котором происходит быстрая мобилизация эндогенной жидкости с увеличением внутрисосудистого объема, в результате чего уменьшаются отек и воспаление. Доказан эффект гипертонических растворов в виде уменьшения экспрессии белка L-селектина нейтрофильными гранулоцитами к клеткам эндотелия, продукции хемоаттрактантов, в частности интерлейкина-8, компонентов C3a и C5a системы комплемента, угнетение цитотоксичности фагоцитов [11].

В Российской Федерации для лечения острого риносинусита принято использование ирригационной, антимикробной, муколитической, противоотечной терапии [12]. Среди видов ирригационной терапии известна технология «носовой душ» с использованием изо- и гипертонических растворов [13]. Такая технология востребована как в моно-, так и сочетанной терапии синуситов, поскольку использование антибактериальных препаратов, с одной стороны, может формировать лекарственную устойчивость, а с другой, приводит к гибели симбиотных бактерий, дисбиозу, снижая естественную защиту организма и предрасполагая к метаболическим нарушениям. Последствия нерациональной антибиотикотерапии наиболее неблагоприятны в детском возрасте на этапе формирования микробиома. Парадокс заключается в том, что в норме в околоносовых пазухах бактерий содержится даже больше (как в абсолютном выражении, так и по числу видов), чем у пациентов с риносинуситом. Возможно, баланс симбиотной микрофлоры обеспечивает местную колонизационную резистентность, препятствуя адгезии облигатных патогенов [14]. Данный факт подтвержден результатами исследования A. Maxfield и соавт. [15] при участии 1574 пациентов, у которых прием антимикробных препаратов приводил к двукратному увеличению риска повторного возникно-

вения риносинусита и ухудшению качества жизни. Ежегодное появление на рынке фармацевтических препаратов новых средств ирригационной терапии требует проведения тщательно спланированных исследований, регистрирующих клиническое состояние пациентов, анализ иммунных факторов, биохимическую реактивность слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух до и после применения препарата.

Средство для орошения полости носа Аквалор Протект® можно рассматривать как инновационное, поскольку в его составе, помимо традиционных компонентов — морской и очищенной воды, содержится 0,1% экстракт бурых водорослей (*Ascophyllum nodosum*). Входящие в состав растительного комплекса биологически активные вещества призваны обеспечивать модулирующее действие на факторы локальной антимикробной защиты, ликвидировать последствия окислительного стресса, возникшего на фоне бактериального обсеменения слизистой оболочки.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологической эффективности препарата Аквалор Протект® (содержание NaCl 15 г/л) в комплексном лечении острых риносинуситов у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 102 ребенка в возрасте от 5 до 8 лет (средний возраст $4 \pm 1,75$ года), в анамнезе которых в течение года зарегистрировано более 5 эпизодов острого риносинусита. От родителей данных детей или их законных представителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с приказами МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г. и Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г. До начала лечения были проведены сбор жалоб, эндоскопическое исследование носа (Happersberger Otopront), рентгенография околоносовых пазух. Из исследования были исключены пациенты с показаниями к назначению системной антибактериальной терапии, с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, с установленными первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями.

Пациенты были разделены на группы: 1-я группа состояла из 52 детей, которым проводилось орошение носа и носоглотки раствором Аквалор Протект® (согласно инструкции по применению препарата), после чего применяли препарат фрамицетин 3 раза в день интраназально и карбоцистеин внутрь до купирования воспаления, но не более 10 дней. С 11-го дня начинался второй этап терапии, включавший только орошение носа раствором Аквалор Протект® сроком до 3 мес. Во 2-ю группу вошли 50 детей, сопоставимых по возрасту, полу, анамнестическим данным с пациентами 1-й группы. На первом этапе эти дети получали орошение носа и носоглотки

изотоническим раствором натрия хлорида (0,9% NaCl) 2 раза в день, фрамицетин 3 раза в день интраназально и карбоцистеин внутрь до 10 дней. Второй этап терапии начинался с 11-го дня, включал орошение носа изотоническим раствором натрия хлорида до 3 мес.

Оценка жалоб, эндоскопический осмотр, иммунологические и биохимические исследования проведены на 10-й и 15-й дни наблюдения. Частота рецидивов проанализирована через 3 и 6 мес. Материалом служили смывы со слизистой оболочки полости носа. Расчет общего объема назального смыва определен после измерения всего объема полученной от пациента смеси и вычитания из этой величины 1,0 мл 0,9% NaCl, с учетом потери 0,05 мл биоматериала. В назальном смыве было подсчитано абсолютное (10^6 /мл) количество нейтрофильных гранулоцитов — клеток первой линии антимикробной защиты [16]. Для анализа фагоцитарной активности использован тест с мономерным полистирольным латексом и последующим подсчетом процента нейтрофильных гранулоцитов, захвативших хотя бы одну частицу латекса [17]. Кислородзависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов был изучен в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Вискмана, с подсчетом интенсивности спонтанной и индуцированной латексом НСТ-редуцирующей активности нейтрофильных гранулоцитов. Для контроля иммунологических показателей были использованы назальные смывы 22 условно здоровых, сопоставимых по возрасту и полу детей, родители которых дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Биохимические исследования включали определение изопропанол- и гептанрастворимых первичных, вторичных, конечных продуктов перекисного окисления липидов. Активность антиоксидантной защиты изучена по уровню супероксиддисмутазы и каталазы по методу С. Чевари («Технология-Стандарт», Россия) [5].

При статистической обработке полученных данных применяли лицензионную программу Statistica 7.0 for Windows. Определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m). Проверку на нормальность распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий между группами сравнения и контроля в отсутствие нормального распределения определяли с применением критерия Манна—Уитни, сравнение по долям проведено с помощью Z-критерия. Критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты его закончили, выполнив запланированный объем

лечебных и диагностических мероприятий. Соблюдение режима применения спрея Аквалор Протект® не вызвало затруднений у пациентов, в 100% случаев было отмечено, что конструкция флакона и распыляющего устройства спрея Аквалор Протект® удобна для применения у ребенка, сила и технология распыления в режиме «назальный душ» позволяют орошать большую поверхность слизистой оболочки, не вызывая дискомфорта.

Анализ динамики субъективных клинических признаков заболевания в процессе лечения показал следующее: на 10-е сутки отмечалось достоверное уменьшение числа пациентов с жалобами на выделения из носа у 26 (50,0%)* детей в 1-й группе и у 15 (30%) — во 2-й группе; заложенность носа уменьшилась — у 31 (59,0%) и 20 (40,0%) детей в 1-й и 2-й группах соответственно. На 15-й день лучшие клинические показатели отмечены в 1-й группе ($p < 0,05$): заложенность носа сохранялась у 2 (3,8%) пациентов, выделения из носа — у 3 (4,2%); во 2-й группе заложенность носа — у 5 (10%), выделения из носа — у 9 (18%) детей. Динамика объективных клинических признаков на 10-е и 15-е сутки показала достоверное уменьшение числа детей с гиперемией и отеком слизистой оболочки нижних носовых раковин в 1-й группе с 52 (100%) до 5 (10%), во 2-й группе — с 50 (100%) до 10 (20%). Ввиду отсутствия положительной динамики системная антибактериальная терапия была назначена лишь 2 (3,8%) детям из 1-й группы и 5 (10%) детям из 2-й группы, что свидетельствует о достоверных положительных изменениях у пациентов 1-й группы, получивших лечение с использованием препарата Аквалор Протект®.

При изучении эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов назальных смывов по их способности поглощать микросферы латекса было установлено, что у детей с риносинуситом нейтрофильные гранулоциты назальных смывов имели выраженные нарушения как поглотительной способности (активность фагоцитоза), так и функции переваривания (интенсивность фагоцитоза). Нормализация клинической картины совпала с восстановлением активности (рис. 1) и интенсивности фагоцитарных функций нейтрофильных гранулоцитов в 1-й группе (у детей, получавших терапию препаратом Аквалор Протект®) в отсутствие достоверной положительной динамики функций поглощения и переваривания во 2-й группе (рис. 2).

Известно, что показатели активности и интенсивности фагоцитоза характеризуют способность нейтрофильных гранулоцитов к захвату и перевариванию чужеродного антигена. Отсутствие их положительной динамики у детей 2-й группы за 15-дневный период свидетельствует об истощении адаптационно-

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

приспособительных механизмов нейтрофильных гранулоцитов, снижении их антимикробного потенциала, что в итоге может привести к дополнительной обсемененности поверхности слизистой оболочки носа/околоносовых пазух патогенными микроорганизмами, их персистенции и, как следствие, хронизации процесса.

Нормализация функционального статуса нейтрофильных гранулоцитов в группе детей, пролеченных с использованием препарата Аквалор Протект®, связана с влиянием альгиновых кислот, ламинаранов, фукоиданов, входящих в состав бурых водорослей. Указанные соединения оказывают стимулирующее действие на клеточные факторы врожденной антимикробной защиты, снижая концентрацию патогенов [18, 19].

Биоцидные возможности нейтрофильных гранулоцитов (активность процессов кислородзависимого

метаболизма) были изучены в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте). До начала лечения данный показатель был достоверно повышен в обеих сравниваемых группах, что свидетельствует о выделении нейтрофильными гранулоцитами большого количества высокоактивных соединений, способных повреждать не только патогены, присутствующие на поверхности слизистых при воспалении, но и мембраны иммунных и эпителиальных клеток. При этом длительное воздействие активных форм кислорода формирует окислительный стресс. На фоне снижения количества патогенов под влиянием элиминационной терапии препаратом Аквалор Протект® к 15-му дню наблюдений отмечено восстановление кислородзависимого потенциала нейтрофильных гранулоцитов, тогда как во 2-й группе нормализация показателей НСТ-теста не произошла (рис. 3).

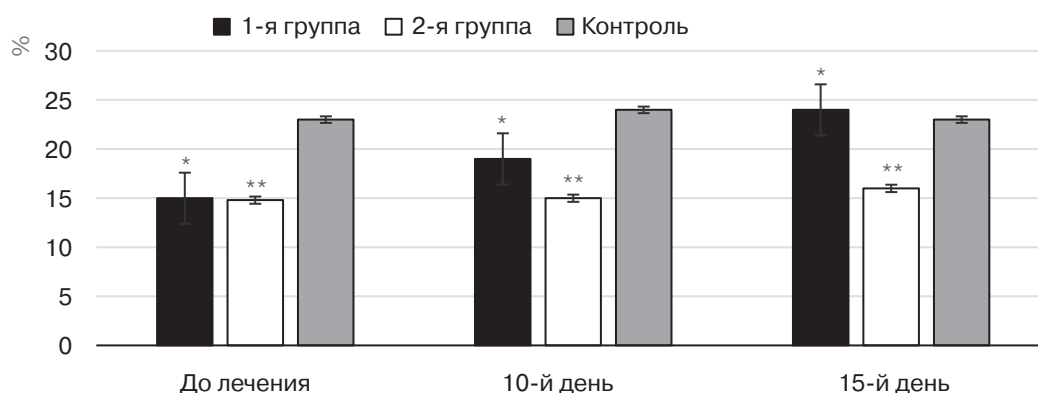


Рис. 1. Активность фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов назального смыва у пациентов с риносинуситом ($M \pm m$).

Fig. 1. The activity of the phagocytic function of neutrophilic granulocytes nasal washout of patients with rhinosinusitis ($M \pm m$).

* – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями в 1-й группе и группе контроля ($p < 0,05$), ** – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями во 2-й группе и группе контроля.

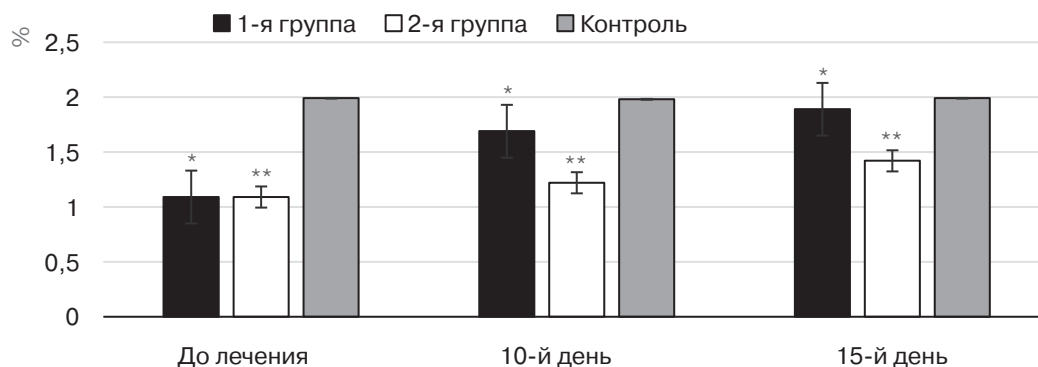


Рис. 2. Интенсивность фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов назального смыва у пациентов с риносинуситом ($M \pm m$).

Fig. 2. The intensity of the phagocytic function of neutrophilic granulocytes nasal washout of patients with rhinosinusitis ($M \pm m$).

* – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями в 1-й группе и группе контроля ($p < 0,05$), ** – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями во 2-й группе и группе контроля.

Таким образом, острый воспалительный процесс на поверхности слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух, обусловленный патогенными микроорганизмами, сопровождается нарушением процессов переваривания (интенсивности фагоцитоза), усилением кислородзависимого метаболизма, что заставляет нейтрофильные гранулоциты функционировать «на пределе» возможностей и усугубляет тяжесть патологического процесса. После лечения с использованием препарата Аквалор Протект® выработка активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами снижается, достигая нормы на 15-й день наблюдений. В группе, в которой лечение проводилось с использованием изотонического раствора натрия хлорида, выработка активных форм кислорода оставалась высокой, формируя предпосылки для локального дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты. Таким образом, элиминационная терапия препаратом Аквалор Протект® снижает потребность в гиперпродукции перекисных соединений, формируя редокс-баланс на поверхности слизистой оболочки полости носа.

Для нормального протекания процессов репарации слизистой оболочки полости носа, поврежденной патогенами, необходим баланс между активными формами кислорода, генерируемыми нейтрофильными гранулоцитами, и их потенциально деструктивным действием в ответ на бактериальное обсеменение, поскольку в пораженной области происходит образование активных форм кислорода, реализующих бактерицидный потенциал нейтрофильных гранулоцитов. В то же время чрезмерная активация свободнорадикальных цепных реакций и накопление продуктов перекисного окисления липидов вызывают снижение окислительно-вос-

становительных процессов и синтеза АТФ в митохондриях, нехватку энергии, угнетение гликолиза, изменение биосинтеза белков, нарушение структурно-функциональной организации слизисто-эпителиального барьера полости носа. Регуляция процессов свободнорадикального окисления осуществляется механизмами антиоксидантной защиты, включающими фермент, инактивирующий супероксид анион-радикал (супероксиддисмутаза) и фермент, разрушающий неорганические и органические перекиси (каталаза).

Для изучения роли процессов антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления на поверхности слизистых оболочек полости носа исследована концентрация продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиокислительной защиты — супероксиддисмутаза и каталазы. При остром риносинусите выявлено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, выраженное в достоверном увеличении концентрации первичных, вторичных и третичных продуктов перекисного окисления по сравнению с их содержанием в назальном секрете в группе контроля, что прямо свидетельствует о наличии оксидативных изменений на поверхности слизистых оболочек. Механизм формирования таких нарушений проявляется рассогласованием реакций антиоксидантной защиты, истощением эндогенных антиоксидантов, активизацией свободнорадикальных реакций, следствием чего является повышение уровня перекисного окисления липидов, приводящее к деструкции биологических мембран [5].

При проведении контрольных исследований нормализация процессов перекисного окисления и содержания ферментов антиоксидантной защиты (повышение активности каталазы и снижение актив-

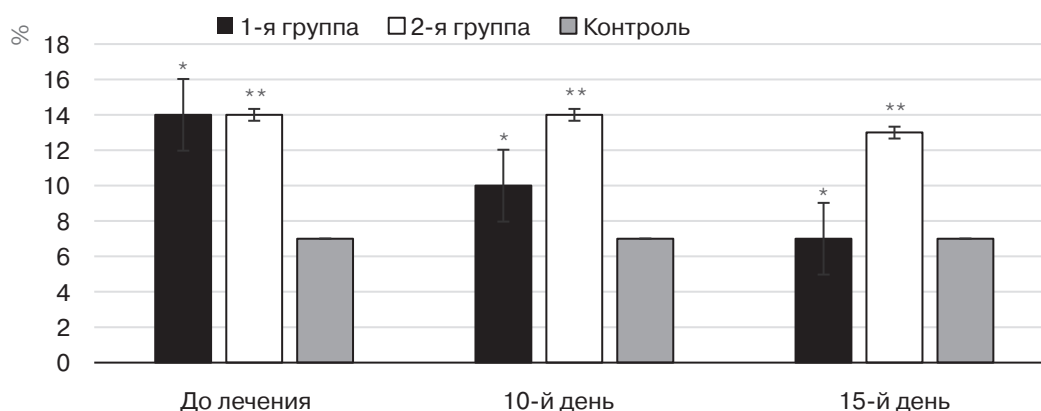


Рис. 3. Активность нейтрофильных гранулоцитов назального смыва в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте) у пациентов с риносинуситом ($M \pm m$).

Fig. 3. The activity of neutrophilic granulocytes of nasal washout in the test for the restoration of Nitro Blue-Tetrazolium Test (NBT) in patients with rhinosinusitis ($M \pm m$).

* — статистически значимые различия между сравниваемыми показателями в 1-й группе и группе контроля ($p < 0,05$), ** — статистически значимые различия между сравниваемыми показателями во 2-й группе и группе контроля.

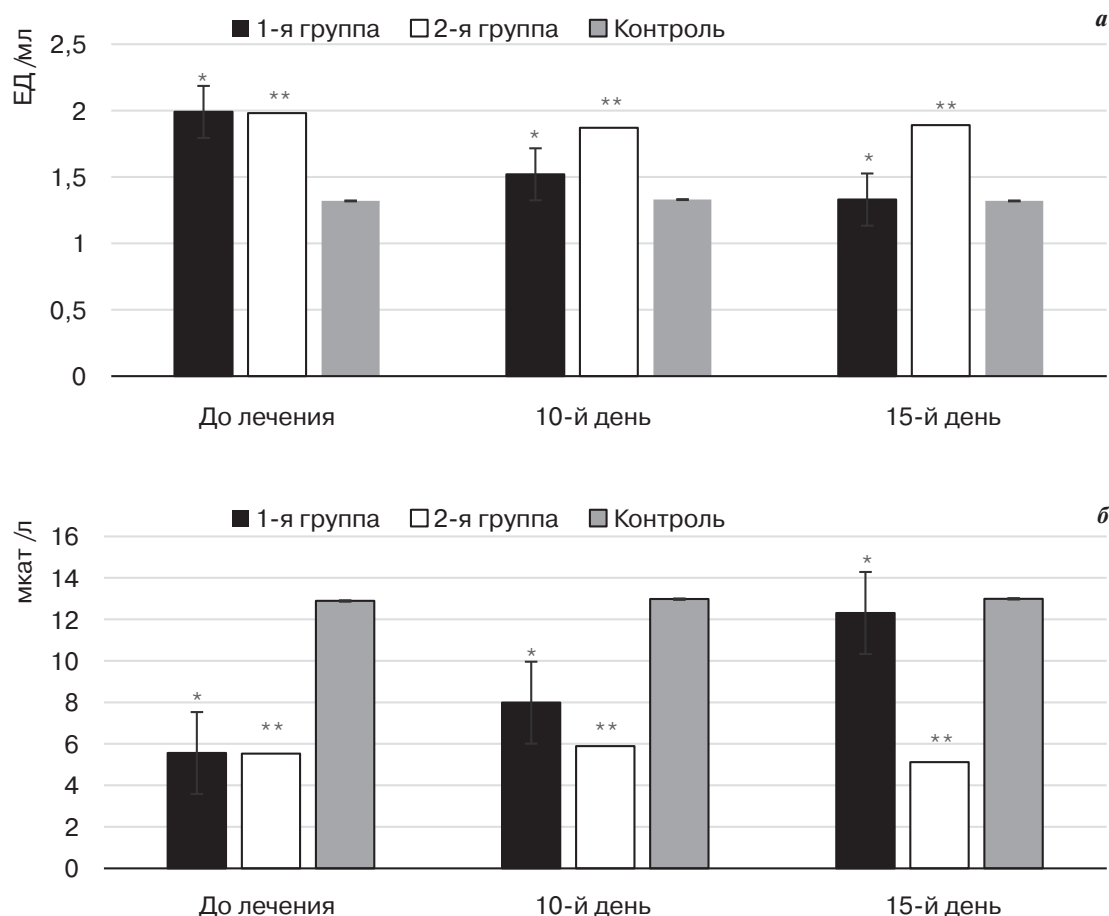


Рис. 4. Активность ферментов супероксиддисмутазы (а) и каталазы (б) у пациентов с риносинуситом ($M \pm m$).
Fig. 4. Superoxide dismutase activity (a) and catalase activity (b) in patients with rhinosinusitis ($M \pm m$).

* – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями в 1-й группе и группе контроля ($p < 0,05$), ** – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями во 2-й группе и группе контроля.

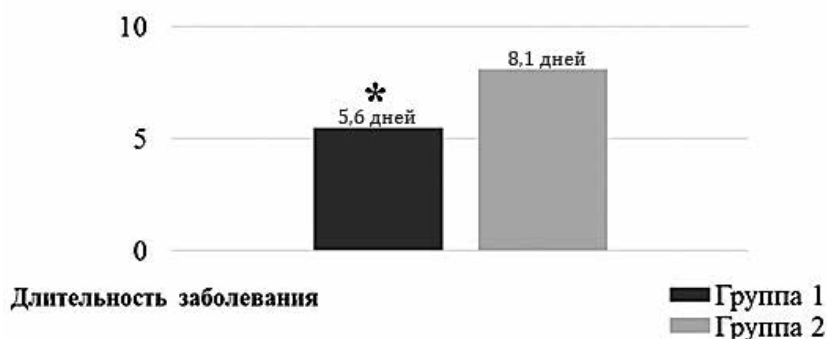


Рис. 5. Длительность эпизода острого риносинусита у детей группы 1 и 2 за 6 месяцев наблюдения.

Fig. 5. The duration of episode of acute rhinosinusitis in children of groups 1 and 2 during 6 months of observation regimens.

* – статистически значимые отличия между показателями группы 1 к показателям группы 2 ($p < 0,05$).

ности супероксиддисуказы) зарегистрирована только у пациентов, пролеченных препаратом Аквалор Протект® (рис. 4 а, б). Это свидетельствует об эффективности препарата Аквалор Протект® на этапе преодоления последствий оксидативного стресса.

Восстановление баланса системы перекисного окисления липидов — антиоксидантная защита совпало с клиническим выздоровлением в группе детей, пролеченных с использованием Аквалор Протект®. Данный факт позволил утверждать, что ликвидация последствий окислительного стресса, возникшего на фоне наличия патогенов и гиперпродукции нейтрофильными гранулоцитами активных форм кислорода, связана как с элиминационными мероприятиями, так и с влиянием антиоксидантов полифенольной природы, входящих в состав бурых водорослей [20, 21].

На рис. 5 представлена картина длительности заболевания детей с острыми риносинуситами из групп 1 и 2 за 6 месячный период наблюдений. Длительность заболевания детей с острыми риносинуситами из группы 1 составила 5,6 дн., у детей из группы 2—8,1 д.

Центральное место в патогенезе риносинусита занимают реакции врожденного иммунитета, реализуемые нейтрофильными гранулоцитами с нарушенными бицидными возможностями в условиях повышенного антигенного «прессинга» со стороны патогенной микрофлоры. Данный факт обуславливает необходимость поиска методов терапии, снижающих

количество патобионтов и восстанавливающих функционально метаболический статус клеток, реализующих иммунобиологический надзор на поверхности слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух. Применение препарата Аквалор Протект®, содержащего гипертонический раствор морской воды (15 г/л) и экстракт бурых водорослей *Ascophyllum nodosum*, позволяет нормализовать клиническую картину, сократить число пациентов с жалобами на выделения из носа, заложенность носа, гиперемию и отек слизистой оболочки нижних носовых раковин, нормализовать состояние факторов врожденной антимикробной защиты, системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты. Все это позволяет рекомендовать использование данного препарата а в комплексном лечении риносинусита.

Выводы

1. Включение препарата Аквалор Протект®, содержащего гипертонический раствор морской воды (15 г/л) и экстракт бурых водорослей *Ascophyllum nodosum*, в комплексную терапию острых риносинуситов у детей помогает уменьшить выраженность основных симптомов заболевания, снизить количество рецидивов, уменьшить продолжительность заболеваний.
2. Препарат Аквалор Протект® нормализует состояние факторов местной антимикробной защиты, состав и метаболический статус нейтрофильных гранулоцитов, регулирует реакции перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гизингер О.А., Щетинин С.А. Мониторинг микрофлоры поверхности глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, проживающих на территории Челябинска. Вестник оториноларингологии 2016; 81(1): 33–36. [Gizinger O.A., Shchetinin S.A. Monitoring of microflora localized at the pharyngeal tonsil surface in the children residing in the city of Chelyabinsk and presenting with chronic adenoiditis]. Vestnik otorinolaringologii 2016; 81(1): 33–36. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201681133-36
2. Halawi A.M., Smith S.S. Chronic rhinosinusitis: A microbiome in dysbiosis and the search for alternative treatment options. Microbiol Aust 2016; 37: 149–152.
3. Российский статистический ежегодник. М.: Росстат. 2018; 694. [Russian statistical yearbook. Moscow: Rosstat, 2018; 694. (in Russ.)]
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. https://www.rosпотреbnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 ссылка активна на 22.11.19. [Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Infectious morbidity in the Russian Federation in January–December 2018. https://www.rosпотреbnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 the link is active on 22.11.19 (in Russ.)]
5. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Сумеркина В.А. Функциональная активность нейтрофилов и локальные проявления окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа в раннем послеоперационном периоде. Вестник оториноларингологии 2019; 84 (2): 40–45. [Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Sumerkina V.A. Functional activity of neutrophils and local manifestations of oxidative stress in the mucous membrane of the nasal cavity in the early postoperative period. Vestnik otorinolaringologii 2019; 84(2): 40–45. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino20198402140
6. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization. Allergy 2008; 63(Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
7. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinol 2007; 45(Suppl. 20): 1–139.
8. Talbot A.R., Herr T.M., Parsons D.S. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. Laryngoscope 1997; 107(4): 500–503.
9. Rabago D., Zgierska A., Mundi M. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. J Family Practice 2002; 51(12): 1049–1055.
10. Jarvey R., Hannan S.A., Badia L., Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Otolaryngology — Head and Neck Surgery 2007; 137(4): 534–542.

11. Чепкий Л.П. Коллоидно-гиперосмолярный раствор Гекотон® открывает новые возможности при проведении реанимационных мероприятий в терапии критических состояний. МНС 2013; 8 (55). [Chepkij L.P. The colloidal hyperosmolar solution Hecoton opens up new possibilities for resuscitation in the treatment of critical conditions. MNS 2013; 8 (55). (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/kolloidno-giperosmolyarnyy-rastvor-gekoton-otkryvaet-novye-vozmozhnosti-pri-provedenii-reanimatsionnyh-meropriyatiy-v-terapii> (дата обращения: 29.11.2019).
12. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? Фарматека 2017; S2: 15–21. [Svistushkin V.M., Toporkova L.A. National guidelines for the treatment of patients with acute respiratory infections of the upper respiratory tract: what is important for the therapist to know? Farmateka 2017; S2: 15–21. (in Russ.)]
13. Kennede J.L., Borish L. Chronic rhinosinusitis and antibiotics: the good, the bad and the ugly. Am J Rinol Allergy 2013; 27(6): 467–472. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3960
14. Ovcharenko L.S., Tkachenko V.Y. Therapy of Nasal Breathing Disturbances in Acute Rhinosinusitis in Children with Hyperplasia of the Pharyngeal Lymphoid Ring. Childs Health 2016; 3(71): 99–103.
15. Maxfield A.Z., Korkmaz H., Gregorio L.L., Busaba N.Y., Gray S.T., Holbrook E.H., Guo R., Bleier B.S. General antibiotic exposure is associated with increased risk of developing chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2017; 127(2): 296–302. DOI: 10.1002/lary.26232
16. Гизингер О.А., Ишпахтина К.Г., Колесников О.Л. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы периферической крови доноров в условиях эксперимента. Иммунология 2009; 5: 263–267. [Gizinger O.A., Kolesnikov O.L., Ishpakhtina K.G. The influence of low-intensity laser radiation on neutrophils of donor peripheral blood under experimental conditions. Immunologiya 2009; 5: 263–267. (in Russ.)]
17. Долгушин И.И., Гизингер О.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы цервикального секрета у женщин с микоплазменной инфекцией. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры 2008; 4: 29–31. [Dolgushin I.I., Gizinger O.A. Effect of low-intensity laser radiation on neutrophils from cervical discharge of women with mycoplasma infection. Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizkultury 2008; 4: 29–31. (in Russ.)]
18. Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M., Izhov A.O., Krupnova T.N., Sundukova E.V., Isakov V.V. Water-soluble polysaccharides of some Far-Eastern brown seaweeds. Distribution, structure, and their dependence on the developmental conditions. J Exp Marine Biol Ecol 2003; 294: 1–13.
19. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины — мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2008; 2: 31–40. [Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins — multifunctional human cationic peptides. Immunopatologiya allergologiya infektologiya 2008; 2: 31–40. (in Russ.)]
20. Zhang W., Kwak M., Park H.B., Okimura T., Oda T., Lee P.C., Jin J.O. Activation of Human Dendritic Cells by Ascophyllan Purified from Ascophyllum nodosum. Mar Drugs 2019; 17(1): 66. DOI: 10.3390/md17010066.
21. Анастасюк С.Д., Беседнова Н.Н., Богданович Л.Н. Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства. Владивосток: Дальнаука, 2014; 377. [Anastasyuk S.D., Besednova N.N., Bogdanovitch L.N. Fucoidans are sulfated polysaccharides of brown algae. Structure, enzymatic transformation and biological properties. Vladivostok: Dalnauka, 2014; 377. (in Russ.)]

Поступила: 21.01.20

Received on: 2020.01.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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