

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2020

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 73066

для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516

для индивидуальных подписчиков

Индекс 43519

для предприятий и организаций

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.

Тираж 5000 экз. Заказ № 1805

Отпечатано в типографии:

ООО «СОФИТ»

115516, г. Москва,

Кавказский бульвар, д. 57

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., исполняющий обязанности директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.И. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешнизя Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Гнусев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Смоленск, 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
Переновска П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 65

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

3.2020

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:

OOO «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

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

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Center of Neurology, Moscow

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia
Asmanov A.I., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zaprudnov A.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

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

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, 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
Perenokva 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
Chepuray M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year
Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.
At a reprint of materials the reference to the journal is required
Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow

125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers

Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 1805

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Пампура А.Н., Есакова Н.В.
Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В.,
Дмитриев А.В., Миронова А.К., А.А. Дементьев,
Чабаидзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д.
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практи-
ке неонатолога и педиатра

Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф.
Анализ эффективности системы перинатальной реги-
онализации

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Воинова В.Ю., Юров И.Ю.
Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исто-
рический обзор

Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С.,
Максутов Н.Ф.
Генетические факторы наследственных фенотипов пузыр-
но-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Шабалдин А.В.
Анализ взаимосвязей генов *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2*
у детей с врожденными пороками сердца

Балашова Е.А., Мазур Л.И., Перстенева Н.П.
Диагностическая ценность содержания гемоглобина
в ретикулоцитах при установлении дефицита железа
у доношенных детей первого года жизни

Кирилочев О.К.
Причины, частота возникновения и возможности
устранения диагностических ошибок у новорожден-
ных и детей первого года жизни

Кельмансон И.А.
Респираторные события во время сна у детей первого
года жизни и их референтные величины

Денисенко В.Б., Симованьян Э.М.
Клинико-иммунологическая характеристика детей
с врожденными инфекциями и перинатальным кон-
тактом по ВИЧ с учетом их ВИЧ-статуса

Попова О.П., Блякхер М.С., Федорова И.М.,
Котелева С.И., Капустин И.В.
Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунно-
го ответа при коклюше у детей

Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Рашид М.А., Аринина Е.Е.
Факторы риска для здоровья подростков: результаты
массового опроса

Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н.
Динамика заболеваемости у девушек 15–17 лет в Рос-
сийской Федерации

Геппе Н.А., Горелов А.В., Шамшева О.В., Ситников И.Г.,
Ситникова Е.П., Шешин В.Ю., Мельникова И.М.,
Черная Н.Л., Вотякова О.И., Эгамова И.Н.,
Лукашова Л.В., Яковлева Л.В., Коваленко Т.В.,
Великорецкая М.Д., Кудряшова М.А.
Профилактика острых респираторных вирусных ин-
фекций, включая грипп, у детей в период подъема
сезонной заболеваемости: результаты международного
двойного слепого плацебо-контролируемого рандоми-
зированного клинического исследования

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(3)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(3)

EDITORIAL

5 Pampura A.N., Esakova N.V.
Anaphylaxis in children: problems and solutions

LITERATURE REVIEW

11 Zaplatnikov A.L., Osmanov I.M., Gorev V.V.,
Dmitriev A.V., Mironova A.K., Dementyev A.A.,
Chabaidze Zh.L., Zhdakaeva E.D.
New COVID-19 coronavirus infection in the practice of a
neonatologist and pediatrician

18 Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F.
Perinatal regionalization system: efficiency analysis

25 Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu.
Rett syndrome in Russia and abroad: a scientific historical
review

32 Yuryeva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S.,
Maksyutov N.F.
Genetic factors of hereditary phenotypes of vesicoureteral
reflux and reflux nephropathy

ORIGINAL ARTICLES

39 Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Shabaldin A.V.
Analysis of the interconnection of the *GSTP1*, *CYP1A2*,
CYP1A1 genes in children with congenital heart diseases

44 Balashova E.A., Mazur L.I., Persteneva N.P.
Diagnostic value of reticulocyte hemoglobin equivalent to
confirm iron deficiency in full-term infants

53 Kirilochev O.K.
Causes, frequency and avoidance of diagnostic errors
in newborns and children of the first year of life

61 Kelmanson I.A.
Respiratory events in sleeping infants of the first year of life
and their reference values

78 Denisenko V.B., Simovanyan E.M.
Clinical and immunological characteristic of children with
congenital infections and perinatal HIV contact, consider-
ing their HIV status

84 Popov O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I.,
Kapustin I.V.
Age-related aspects of cytokine profile of immune response
in children with pertussis

91 Khabriev R.U., Yagudina R.I., Rashid M.A., Arinina E.E.
Risk factors of adolescent health: mass poll results

100 Banteva M.N., Manoshkina E.M., Matveev E.N.
Dynamics of sickness rate in 15–17-year-old girls in the
Russian Federation

109 Geppe N.A., Gorelov A.V., Shamsheva O.V., Sitnikov I.G.,
Sitnikova E.P., Steshin V.Yu., Melnikova I.M.,
Chernaya N.L., Votyakova O.I., Ehgamova I.N.,
Lukashova L.V., Yakovleva L.V., Kovalenko T.V.,
Velikoretskaya M.D., Kudryashova M.A.
Prevention of acute respiratory viral infections and influenza
in children during the peaks of seasonal morbidity: the re-
sults of the international double-blind placebo-controlled
randomized clinical trial

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С.

Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста

Лагунавичене М.Л., Ларионов С.Н., Александров Ю.А., Ливадаров А.В., Грузин П.Г., Жданович Г.С.

Спонтанная облитерация врожденной артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте

ДИСКУССИЯ

Лекманов А.У., Миронов П.И.

Сепсис в педиатрической практике – пора договариваться

ОБМЕН ОПЫТОМ

Миронова А.К., Шарыкин А.С., Ватолин К.В., Пыков М.И., Османов И.М.

Диагностика и тактика наблюдения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена в многопрофильном детском стационаре

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Леонтьева И.В., Балькова Л.А., Кудашова А.В.

Лечение неотложных состояний (гипертонического криза) у детей с артериальной гипертензией

Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В.

Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций

Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л.

Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа

Сидоренко С.В., Дронов И.А.

Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Запруднова А.М.

CLINICAL CASES

121 *Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S.*

The role of social factors in the development of chronic primary tuberculosis in early childhood

126 *Lagunavichene M.L., Larionov S.N., Alexandrov Yu.A., Livadarov A.V., Gruzin P.G., Zhdanovich G.S.*

Spontaneous obliteration of congenital arteriovenous malformation of the brain in childhood

DISCUSSION

131 *Lekmanov A.U., Mironov P.I.*

Pediatric sepsis – time to reach agreement

EXPERIENCE EXCHANGE

138 *Mironova A.K., Sharykin A.S., Vatoлин K.V., Pykov M.I., Osmanov I.M.*

Diagnostics and observation tactics of newborns with arteriovenous malformation of Galena vein in a multidiscipline children hospital

FOR THE PRACTITIONER

147 *Leontyeva I.V., Balykova L.A., Kudashova A.V.*

Treatment of emergency conditions (hypertensive crisis) in children with arterial hypertension

153 *Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Zaytseva S.V.*

Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines

160 *Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L.*

Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type

169 *Sidorenko S.V., Dronov I.A.*

Amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children: a dialogue between a microbiologist and a clinical pharmacologist

OBITUARY

177 Memory Zaprudnov A.M.

Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения

А.Н. Пампура, Н.В. Есакова

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

Anaphylaxis in children: problems and solutions

A.N. Pampura, N.V. Esakova

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

С момента открытия термина «анафилаксия» многократно менялись взгляды как на патофизиологию, так и на диагностические и терапевтические аспекты данного диагноза. В настоящее время принят ряд международных согласительных документов, включающих клинические критерии для верификации анафилаксии и принципы ее терапии. Вместе с тем мнения экспертов разнятся, некоторые разногласия в отношении анафилактических реакций остаются актуальными, особенно у пациентов детского возраста. Представленная статья посвящена дискуссионным вопросам в понимании анафилаксии у детей и возможным путям их решения.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, анафилаксия, анафилактическая реакция, пищевая аллергия, эпинефрин, терапия.

Для цитирования: Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-10

Since the term “anaphylaxis” has been invented, there are multiple changes in the views on both pathophysiology and the diagnostic and therapeutic aspects of this disease. There have been currently adopted a number of international documents containing principles of anaphylaxis verification and treatment. However, the experts’ views differ, and some disagreements and problems of anaphylactic reactions remain relevant, especially in pediatric patients. The article discusses current issues and possible ways of treatment of anaphylaxis in children.

Key words: children, early age, anaphylaxis, anaphylactic reaction, food allergy, epinephrine, therapy.

For citation: Pampura A.N., Esakova N.V. Anaphylaxis in children: problems and solutions. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-10

Анафилаксия – остро развивающаяся аллергическая реакция, которая возникает внезапно и может служить причиной смерти. Термин «анафилаксия» (от греческих слов *ana* – «против» и *phylaxis* – «защита») был введен французскими физиологами Ch. Richet и P. Portier в 1902 г., а в 1913 г. за работы по анафилаксии Ch. Richet был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии. С момента открытия данного феномена многократно менялись взгляды как на патофизиологию, так и на диагностические и терапевтические аспекты анафилаксии. Данная статья посвящена некоторым дискуссионным вопросам в понимании анафилаксии у детей и возможным путям их решения.

Эпидемиологические аспекты

За последние два десятилетия выявляется повсеместное увеличение частоты развития и распро-

странности анафилаксии в целом. Так, в США за период 2005–2014 гг. отмечено повышение частоты развития анафилаксии во всех возрастных группах, при этом максимальное увеличение составило 196% в группе пациентов в возрасте 5–17 лет [1]. Данные по распространенности анафилаксии у детей значительно варьируют и в среднем составляют от 10,5 до 70 случаев на 100 тыс. человек в год [2]. В крупнейшем метаанализе Европейской организации аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), охватившем 5843 исследования, распространенность анафилаксии в общей детской популяции составила 0,1%, а максимальная частота развития анафилактических реакций была выявлена в группе детей младше 4 лет и составила 313,58 на 100 тыс. человек в год [3].

Распространенность анафилаксии у детей зависит от рассматриваемого причинно-значимого триггера и возраста пациентов. Так, по результатам работы S. Speakman и соавт. [4], частота развития пищевой анафилаксии среди пациентов младше 2 лет составила 50,5 на 100 тыс. и значительно превышала этот показатель в общей группе детей (16,2 на 100 тыс.). Лекарственные препараты занимают второе место после пищевых продуктов среди причин развития анафилактических реакций у детей, и роль данного триггера приобретает лидирующую позицию к подростковому периоду.

© А.Н. Пампура, Н.В. Есакова, 2020

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5039-8473

e-mail: apampura@pedklin.ru

Есакова Наталья Владиславовна – к.м.н., науч. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8792-2670

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Важным показателем клинической и социальной значимости анафилаксии является частота развития летальных реакций. В среднем смертность от анафилактических реакций во всех возрастных группах составляет от 0,5 до 1 случая на 1 млн человек в год [5]. В одном из крупнейших исследований, проведенном в период 2010–2015 гг. на базе педиатрических отделений интенсивной терапии Северной Америки и охватившем 1989 пациентов с диагнозом анафилаксия, доля летальной анафилаксии составила 1% [6]. Основными триггерами смертельных анафилактических реакций служили арахис, молоко и препараты крови.

Определенные сложности в оценке реальных эпидемиологических показателей анафилаксии как у детей, так и у взрослых вносит отсутствие общепринятого шифрования данной нозологии. К сожалению, МКБ-10 во многих ситуациях не позволяет отследить большинство пациентов. Шифр «анафилаксия» отсутствует и в качестве диагноза может фигурировать: T78.2 Анафилактический шок неуточненный; T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу; T78.4 Аллергия неуточненная. Кроме того, достаточно часто анафилаксия обозначается под кодами симптомов отдельных нозологий (например, J45 Бронхиальная астма, T78.3 Ангионевротический отек, L50 Крапивница). Вклад данного фактора в реальную клиническую практику иллюстрируют результаты исследования, в котором ретроспективно проводился анализ постановки диагноза анафилаксии у пациентов в возрасте 0–18 лет на базе трех отделений неотложной помощи в Мельбурне и Австралии. Только в 105 из 211 случаев системных реакций, соответствующих клиническим критериям анафилаксии, был установлен диагноз анафилаксии и назначен эпинефрин, в оставшихся 106 случаях – альтернативный диагноз [7].

Клинические критерии и тяжесть анафилаксии

К ключевым клиническим характеристикам, определяющим дефиницию «анафилаксия» и подчеркнутым в большинстве согласительных документов, относятся тяжесть и опасность этого состояния для жизни, острота начала, гиперчувствительность и системность реакции. Так, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями в Российской Федерации под анафилаксией понимают тяжелую, угрожающую жизни генерализованную или системную реакцию гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти [8]. Определение Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) практически идентично – под анафилаксией понимают тяжелую угрожающую жизни генерализованную или системную реакцию гиперчувствительности [9].

На основании общепринятых клинических критериев анафилаксии, предложенных на симпозиуме

в 2005 г. (Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network – NIAID/FAAN), диагноз анафилаксии устанавливают в случае, если имеется хотя бы один из трех перечисленных клинических критериев:

1. Острая реакция (минуты–часы), вовлекающая кожу и/или слизистые оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка), и хотя бы один из следующих критериев:

а) респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксемия и пр.);

б) снижение артериального давления и ассоциированные с ним симптомы поражения органов мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.);

2. Два или более из нижеперечисленного происходит сразу (от минут до нескольких часов) после воздействия вероятного аллергена:

а) вовлечение кожи и/или слизистой оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка и пр.);

б) респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия и пр.);

в) снижение артериального давления и ассоциированные с ним симптомы поражения органов мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.).

г) персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота).

3. Снижение артериального давления после воздействия известного аллергена в течение минут – нескольких часов.

а) дети: снижение систолического артериального давления более чем на 30% от нормы (оценивается в соответствии с возрастом – у детей от 1 мес до 1 года этот показатель составляет менее 70 мм рт.ст.; у детей от 1 до 10 лет он рассчитывается по формуле $<[70 \text{ мм рт.ст.} + (2 \text{ "умножить" возраст})]$; от 11 до 17 лет – составляет менее 90 мм рт.ст.);

б) взрослые: снижение систолического артериального давления $< 90 \text{ мм рт.ст.}$ либо более чем на 30% от обычного.

Оценка представленных критериев NIAID/FAAN показала их высокую чувствительность (95%) и относительную специфичность (71%) [10]. В настоящее время критерии анафилаксии в целом одинаковы как для детей, так и для взрослых пациентов, исключение составляют лишь показатели артериального давления (гипотония). Безусловно, это создает трудности в диагностике анафилаксии у детей раннего возраста, что связано с частым наличием у них неспецифических симптомов (например, тахикардия, боли в животе), отсутствием возможности вербального контакта с больными, а также широким спектром заболеваний, проявляющихся остро возникающими симптомами [5, 11].

Несмотря на наличие общепринятых и международных согласительных документов понимание критериев анафилаксии значительно варьирует среди

экспертов. В частности, это зависит от профиля специалиста, традиций медицинских школ и особенностей функционирования различных национальных системы здравоохранения.

Важнейшим представляется расхождение во мнениях экспертов, изложенных в согласительных документах, по критериям анафилаксии. Так, по мнению британских и австралийских специалистов, при аллергических реакциях на пищу наличие симптомов вовлечения кожи и желудочно-кишечного тракта в отсутствие респираторных или сердечно-сосудистых симптомов недостаточно для постановки диагноза анафилаксии [5, 12]. Вместе с тем надо понимать, что наличие симптомов вовлечения кожи и желудочно-кишечного тракта характерно для детей раннего возраста, страдающих пищевой аллергией. Так, по результатам ретроспективного исследования, проведенного на базе детского аллергологического отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (третичное звено), показано, что у детей младше 1 года при развитии анафилактических реакций после употребления молока симптомы вовлечения кожи и слизистых оболочек имелись в 94% случаев, а частота вовлечения желудочно-кишечного тракта составила 53% и была в разы выше, чем у пациентов старше 1 года (11%) [13]. Подобные данные определенно подчеркивают значение симптомов поражения желудочно-кишечного тракта как важного клинического критерия для постановки диагноза анафилаксии у детей, особенно первого года жизни.

В согласительных документах отсутствует определение термина «персистирующие» симптомы вовлечения желудочно-кишечного тракта, в связи с чем могут быть значительные различия в диагностике и терапии анафилаксии, особенно пищевой. Многие специалисты расценивают даже однократную рвоту, непосредственно связанную с приемом пищи, как возможный симптом анафилактической реакции.

Изолированные респираторные симптомы, возникающие при воздействии определенного аллергена, не соответствуют Международным критериям анафилаксии (NIAID/FAAN 2005 года), однако именно диагноз анафилаксии часто обозначается в случае развития потенциально опасной бронхоконстрикции в ответ на экспозицию аллергена [5]. Так, по данным S.G. Brown и соавт. [14], диагноз «анафилаксия» устанавливают пациентам, поступающим в отделение экстренной помощи, в том числе с изолированными респираторными и кардиологическими симптомами в 31 и 14% случаев соответственно. Изолированные варианты острых угрожающих жизни аллергических реакций не столь редки. Более того, они актуальны и в контексте фатальных анафилактических реакций, индуцированных пищей или другими стимулами [15]. Постановка в этих ситуациях диагноза анафилаксии критична для больного,

так как позволяет определить показания к введению эпинефрина.

Таким образом, профиль и интенсивность симптомов, отражающих диагноз анафилаксии, высоко вариабельны и крайне сложно отнести к одной нозологической группе больного с несколькими уртикарными элементами и слизистыми выделениями из носа, возникшими после употребления молока (на фоне выявленной к нему ранее гиперчувствительности), и пациента с остановкой дыхания или сердечной деятельности после инъекции пенициллина. Вместе с тем именно максимально раннее распознавание диагноза уже при минимальной интенсивности соответствующих клинических проявлений является важнейшим действием в предупреждении развития субфатальной/фатальной анафилаксии.

Среди нерешенных вопросов, связанных с диагностикой и, опосредованно, с терапией анафилаксии, важное место занимает вариабельность реакций в зависимости от вызывающих их триггеров. Очевидно, нельзя интерпретировать симптомы при острых аллергических реакциях и оказывать экстренную помощь больным без учета причинно-значимого аллергена, пути его попадания в организм, возраста пациента, сопутствующей патологии и т.д. Например, крапивница и рвота могут возникнуть после употребления куриного яйца или при парентеральном введении аллергена во время инъекционной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). В первом случае симптомы вовлечения желудочно-кишечного тракта возникают при локальном воздействии аллергена и с определенной условностью могут быть отнесены к системной реакции (однако эта ситуация полностью соответствует 2-му критерию анафилаксии NIAID/FAAN, 2005). В то же время признаки вовлечения желудочно-кишечного тракта, индуцированные подкожным введением аллергена, несомненно, представляются симптомом анафилаксии и инъекция эпинефрина абсолютно показана [12].

В клинической практике особую актуальность приобретает термин «тяжелая анафилаксия». Последняя характеризуется угрожающим жизни вовлечением дыхания и/или кровообращения и может появляться без типичных кожных симптомов и циркуляторного шока [5]. Тяжелая анафилаксия в определенной степени перекликается с так называемой рефрактерной анафилаксией. Несмотря на то что до настоящего времени нет общепринятого определения данного термина, он крайне важен как для клинициста, так и для исследователя. Под ним понимают анафилаксию (установленную в соответствии с критериями NIAID/FAAN, 2005), при которой сохраняются симптомы, несмотря на введение не менее 2 доз эпинефрина (у взрослых в дозе 0,3 мг). Введение этих дополнительных доз эпинефрина («тяжелая анафилаксия», «реф-

рактерная анафилаксия») на общепринятом уровне согласительных документов позволит более прицельно анализировать эффективность терапии, прогноз, клинические симптомы, маркеры и т.д.

Лечение анафилаксии

Основным средством в терапии анафилаксии служит эпинефрин. Доказательная база для использования эпинефрина при анафилаксии включает огромный клинический опыт (более 100 лет), результаты обсервационных и эпидемиологических исследований, изучение аутопсийного материала. При этом, по данным Кокрейновского систематического обзора (Cochrane Systematic Review), до настоящего времени не выявлено однозначных доказательств, основанных на результатах рандомизированных контролируемых исследований, эффективности эпинефрина при лечении анафилаксии. Однако отмечено следующее: 1) исходя из имеющихся данных преимущества инъекций соответствующей дозы эпинефрина, вероятно, намного перевешивают риски побочных явлений; 2) анестезиологи, которые лечат анафилаксию относительно часто и ведут мониторинг эпизода анафилаксии (до, во время и после события), свидетельствуют о быстрой и прогнозируемой реакции на эпинефрин [16]. Столь низкий уровень доказательности вполне объясним. Крайне сложно провести рандомизированные контролируемые исследования для оценки эффективности и безопасности использования эпинефрина при анафилаксии, так как симптомы возникают внезапно, клиническая картина чрезвычайно быстро меняется, возможен различный комплекс симптомов. Определенные трудности в данном вопросе вносят этические аспекты фармакотерапии больных с анафилактогенными реакциями, которые делают практически невозможным проведение плацебо-контролируемых исследований. Вместе с тем о необходимости неотложного введения эпинефрина в случае анафилаксии свидетельствует ряд фактов. Известно, что задержка введения эпинефрина связана с развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии и летальной анафилаксии [17]. Своевременное раннее введение эпинефрина у детей с анафилаксией ассоциировано со значительным снижением риска госпитализации [18]. К сожалению, практически не изучены особенности терапии больных с анафилактогенными реакциями с учетом пути попадания аллергена в организм (парентеральный, пероральный, чрескожный, ингаляционный), в то время как данный факт имеет крайне важное значение в определении характеристики симптомов и тяжести анафилаксии.

В идеале при первых симптомах анафилаксии пациенту нужно ввести оптимальное количество эпинефрина, достаточное для нивелирования ее симптомов и при этом не оказывающее серьезного

побочного действия [3]. Вместе с тем при назначении и использовании эпинефрина у детей необходимо учитывать множество аспектов: проблемы выбора пути введения и оптимизации дозы препарата, учет реальной ситуации с наличием последнего в Российской Федерации (ситуация эта значительно отличается от идеала), юридические и другие аспекты такой ответственной манипуляции, как экстренное введение эпинефрина

Рекомендуемое дозирование эпинефрина составляет 0,01 мг/кг (мнение экспертов), при максимальной дозе 0,5 мг у подростков и взрослых [3]. В отличие от взрослых начальная доза эпинефрина для внутримышечного введения, рекомендуемая детям массой до 30 кг (0,01 мг/кг или 0,1–0,3 мг), сравнима с дозами, необходимыми для проведения реанимационных мероприятий после остановки сердца. Для подростков, как и для взрослых, максимальная начальная доза эпинефрина при анафилаксии не превышает 0,5 мг. Соответственно при массе пациента, превышающей 60 кг, применяемые дозы эпинефрина для лечения анафилактогенной реакции становятся значительно меньше в сравнении с дозами, используемыми для кардиореанимации. Открытым и неоднозначным вопросом остается лечение детей раннего возраста, так как большинство рекомендаций для них основаны на экстраполяции данных, полученных у детей старшего возраста, и подлежат экспертной оценке. Вместе с тем эксперты единодушно утверждают, что эпинефрин безопасен для любого возраста [19].

План действий при подозрении на анафилаксию должен быть расписан у каждого больного с установленным диагнозом анафилаксии и с подозрением на анафилактогенные реакции. Пациент (ближайшие родственники, сотрудники образовательного учреждения) должен уметь верифицировать первые признаки анафилаксии и правильно реагировать на происходящую ситуацию (например, должна быть отработана техника введения эпинефрина, вызов скорой помощи и т.д.). Показания к применению эпинефрина в случае анафилаксии, как правило, возникают вне лечебного учреждения (дома, в школе, детском саду, кафе, на тренировке и т.д.). Этот очевидный факт достаточно давно обосновал необходимость разработки специальных устройств — аутоинъекторов, которые бы позволяли в максимально короткие сроки эффективно и безопасно внутримышечно ввести пациенту эпинефрин. Аутоинъекторы эпинефрина введены в практику с 1987 г. и, конечно, они значительно оптимизировали возможность оказания первой помощи при анафилаксии. К сожалению, до настоящего времени в Российской Федерации данные устройства не зарегистрированы, хотя угрожающий жизни характер анафилактогенных реакций однозначно обосновывает их использование. Более того, в большинстве

международных и национальных согласительных документах, а также исследовательских работах рассматривается эффективность именно аутоинъектора при стандартных дозах эпинефрина, тогда как данных об использовании препарата из ампул практически нет.

Существует ряд ограничений в использовании аутоинъекторов эпинефрина: доступность, стоимость, отсутствие возможности индивидуально подобранной дозировки и длины иглы, психологическая нагрузка. Кроме того, аутоинъекторы имеют ограниченные сроки годности, связанные с деградацией содержащегося в них раствора эпинефрина, что обуславливает необходимость замены устаревших аутоинъекторов в 12–18-месячные сроки. В большинстве стран, где аутоинъекторы зарегистрированы, они продаются в 2 фиксированных дозах эпинефрина: 0,15 мг и 0,3 мг. Аутоинъектор, содержащий третью дозу эпинефрина – 0,1 мг, был одобрен для детей массой менее 10 кг еще в ноябре в 2017 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration), однако до настоящего времени доступность его ограничена [20].

Таким образом, при возможности идеального лекарственного обеспечения выбор врачом дозы эпинефрина в форме аутоинъектора для оказания первой медицинской помощи людям с риском развития анафилаксии представляет собой неоднозначную задачу, в связи с наличием только определенных доз эпинефрина (0,1 мг, 0,15 мг и 0,3 мг) и стандартной длины иглы. В реальности для многих категорий больных (дети первого года жизни, дети с ожирением, подростки с экстремальными показателями физического развития), подбор дозы эпинефрина в форме аутоинъектора является неразрешимой задачей.

Вместе с тем использование эпинефрина в виде комплекта – шприц и ампулы с препаратом (вне аутоинъекторов), безусловно, возможно и более чем оправдано. Существует целый ряд преимуществ использования этого комплекта: минимальная стоимость, возможность индивидуального дозирования, многократного введения и подбора размера иглы, а также наличие ампул эпинефрина и шприцов прак-

тически в каждой аптеке. При этом надо осознавать, что подготовка препарата к введению у лиц без медицинского образования занимает от 3 до 4 мин; разброс набранной дозы варьирует (вплоть до полного отсутствия эпинефрина); в раствор попадают пузырьки воздуха; могут нарушаться требования асептики; возможна травматизация; нужна определенная ловкость; должны соблюдаться условия хранения ампул и т.д. Кроме того, инъекция эпинефрина стандартным шприцом в принципе возможна только после обучения. В целом успех терапии анафилаксии в значительной степени определяется расписанным персонализированным планом действий и возможностью его реализации. Наличие эпинефрина в любой форме (набор шприц-ампулы или аутоинъектор) и способность его быстрого введения – ключевая позиция в комплексе мероприятий при анафилаксии.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в рамках различных аспектов анафилаксии у детей существует ряд важных задач, а именно: пересмотр и определение клинических критериев диагностики анафилаксии, адаптированных для пациентов различного возраста, в том числе группы детей первого года жизни; учет характеристик причинно-значимого триггера (вид аллергена, путь попадания в организм и т.д.); введение в Международную классификацию болезней шифра «анафилаксия»; разработка и введение в клиническую практику дополнительных дефиниций («тяжелая анафилаксия», «рефрактерная анафилаксия»), определяющих тактику ведения пациентов и оказание своевременной медицинской помощи, которая может стать решающей в спасении жизни больного. Отдельного внимания заслуживает решение проблем, связанных с эпинефрином: необходим адекватный учет всех показаний для выписки эпинефрина, требуется обучение правилам его введения в любой форме (набор шприц-ампулы или аутоинъектор), разработка новых универсальных аутоинъекторов эпинефрина, способных учитывать индивидуальные характеристики пациентов (масса, возраст), и, главное, их всесторонняя доступность (территориальная и финансовая).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Atanaskovic-Markovic M., Gomes E., Cernadas J.R., du Toit G., Kidon M. et al.* Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30(3): 269–276.
2. *Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V., Luke A., St Sauver J.L., Weaver A. et al.* The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1161–1165. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.043
3. *Muraro A., Halcken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E., Du Toit G. et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590–601. DOI: 10.1111/all.12398
4. *Speakman S., Kool B., Sinclair J., Fitzharris P.* Paediatric food-induced anaphylaxis hospital presentations in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 254–259. DOI: 10.1111/jpc.13705
5. *Turner P.J., Campbell D.E., Motosue M.S., Campbell R.L.* Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; S2213–2198(19): 30967–30965. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.027

6. Ramsey N.B., Guffey D., Anagnostou K., Coleman N.E., Davis C.M. Epidemiology of Anaphylaxis in Critically Ill Children in the United States and Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(7): 2241–2249. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.025
7. Thomson H., Seith R., Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis. *BMC Pediatr* 2018; 18: 40. DOI: 10.1186/s12887-018-1024-z
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, анафилактического шока. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Москва, 2018; 22. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of anaphylaxis, anaphylactic shock. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Moscow, 2018; 22. (in Russ.)]
9. Panesar S.S., Javad S., de Silva D., Nwaru B.I., Hickstein L., Muraro A. et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353–1361. DOI: 10.1111/all.12272
10. Loprinzi Brauer C.E., Motosue M.S., Li J.T., Hagan J.B., Bellolio M.F., Lee S. et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(6): 1220–1226. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.003
11. Simons F.E., Sampson H.A. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015; 5: 1125–1131. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.014
12. ASCIA. Acute management of anaphylaxis 2019. <http://www.allergy.org.au/healthprofessionals/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines/> Ссылка активна на 17.03.2020.
13. Есакова Н.В., Пампура А.Н., Варламов Е.Е. Анафилаксия к молоку у детей. *Вопросы детской диетологии* 2014; 12(1): 39–42. [Esakova N.V., Pampura A.N., Varlamov E.E. Anaphylaxis to cow's milk in children. *Voprosy detskoj dietologii*. 2014; 12(1): 39–42. (in Russ.)]
14. Brown S.G., Stone S.F., Fatovich D.M., Burrows S.A., Holdgate A., Celenza A. et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(5): 1141–1149. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.015
15. Pumphrey R., Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In book: *Advances in Anaphylaxis Management*. London: Future Medicine Ltd, 2014; 32–48. DOI: 10.2217/fimeb2013.13.248
16. Sheikh A., Shehata Y., Brown S.G.A., Simons F.E.R. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009; 64: 204–212. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01926.x
17. Bock S.A., Munoz-Furlong A., Sampson H.A. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 1016–1018. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.622
18. Fleming J.T., Clark S., Camargo C.A., Rudders S.A. Early Treatment of Food-Induced Anaphylaxis With Epinephrine Is Associated With a Lower Risk of Hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(1): 57–62. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.07.004
19. Greenhawt M., Gupta R.S., Meadows J.A., Pistiner M., Spergel J.M., Camargo C.A. et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1148–1156. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.052
20. Sicherer S.H., Simons F.E.R. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics* 2017; 139(3): e20164006. DOI: 10.1542/peds.2016-4006

Поступила: 20.03.20

Received on: 2020.03.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра

А.Л. Заплатников^{1,2}, И.М. Османов², В.В. Горев^{1,3}, А.В. Дмитриев^{1,4}, А.К. Миронова²,
А.А. Дементьев¹, Ж.Л. Чабайдзе¹, Е.Д. Ждакаева¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия

New COVID-19 coronavirus infection in the practice of a neonatologist and pediatrician

A.L. Zaplatnikov^{1,2}, I.M. Osmanov², V.V. Gorev^{1,3}, A.V. Dmitriev^{1,3}, A.K. Mironova², A.A. Dementyev¹,
Zh.L. Chabaidze¹, E.D. Zhdakaeva¹

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

²Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia;

⁴Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Представлен анализ данных, опубликованных в период с января 2020 г. по 25 апреля 2020 г. в открытой печати или доступных в электронном виде на официальных сайтах рецензируемых медицинских изданий (preprint), международных и национальных медицинских профессиональных сообществ, а также государственных регулирующих органов, посвященных эпидемиологическим и клинико-лабораторным особенностям новой коронавирусной инфекции у новорожденных, младенцев и детей более старшего возраста. Результаты анализа позволили сделать предварительное заключение, свидетельствующее, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие вертикальную передачу инфекции. В то же время установлено, что риск горизонтального инфицирования новорожденного ребенка существует, и это определяет необходимость строгого соблюдения рекомендованных алгоритмов наблюдения за детьми в неонатальном периоде, если они рождены женщинами с позитивным или предположительно позитивным статусом по COVID-19 (Coronavirus disease 2019). При этом отмечено, что в связи с ограниченным числом наблюдений все рекомендации, существующие на данном этапе, носят временный характер и могут быть пересмотрены. У новорожденных детей от матерей с COVID-19 отмечена вариабельность клинической картины от бессимптомного течения до тяжелой дыхательной недостаточности. Установлено, что в постнеонатальном периоде новая коронавирусная инфекция у детей в большинстве случаев протекает бессимптомно или в легкой форме. Особо отмечено, что даже при бессимптомном течении заболевания в ряде случаев у детей выявляли пневмонию при рентгенологическом исследовании. Показано, что манифестные формы COVID-19 у детей не имеют специфических клинических проявлений и, как и у взрослых, наиболее часто проявляются лихорадкой, кашлем и другими катаральными симптомами; значительно реже возникают тахипное, тахикардия и гастроинтестинальная симптоматика. Установлено, что у детей с COVID-19, в отличие от взрослых, значительно реже развивается тяжелая пневмония, а также состояния, при которых требуются интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких. Изменения лабораторных показателей также не имели определенной закономерности и были менее выражены, чем у взрослых. Анализ представленных эпидемиологических данных свидетельствует, что дети являются одним из основных источников продолжающегося распространения инфекции в человеческой популяции. Представлены первые данные о наблюдениях в городе Москве за 45 новорожденными детьми от матерей с позитивным по COVID-19 статусом.

Ключевые слова: дети, новорожденные, грудное вскармливание, новая коронавирусная инфекция, пандемия, COVID-19, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., А.А. Дементьев, Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 11–17. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17

The article analyses the data published from January 2020 to April 25, 2020 in the print media or available on the official websites of peer-reviewed medical sources (pre print), international and national medical professional communities, and state regulatory authorities dedicated to the epidemiological and clinical laboratory features of the new coronavirus infection in newborns, infants and older children. The authors have concluded that currently there are no convincing data on vertical transmission of infection. At the same time, they have found that there is a risk of horizontal infection of a newborn child; therefore, there is the need for strict adherence to the recommended algorithms for monitoring children in the neonatal period born by the women with positive or presumably positive COVID-19 (Coronavirus disease 2019) status. The authors note that due to the limited quantity of observation cases, all existing recommendations are temporary and may be revised. The newborns from mothers with COVID-19 demonstrate the variability of clinical picture from asymptomatic course to severe respiratory failure. In the post-neonatal period children have asymptomatic or mild course of a new coronavirus infection. The authors note that some children with an asymptomatic course of the disease have pneumonia detectable during X-ray examination. Children with the manifest forms of COVID-19 do not have specific clinical symptoms; both children and adults have fever, cough and other catarrhal symptoms; tachypnea, tachycardia and gastrointestinal symptoms are much less common. It has been found that children with COVID-19, unlike adults, are unlikely to develop severe pneumonia, as well as conditions requiring intensive care and mechanical ventilation. Changes in laboratory parameters in children also do not have a consistent pattern and they are less pronounced than in adults. The epidemiological data indicate that children are one of the main sources of the ongoing spread of infection in the human population. The authors present the first-ever data on the cases of 45 infants born from the mothers with positive COVID-19 status in Moscow.

Key words: children, newborns, breastfeeding, new coronavirus infection, pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2.

For citation: Zaplatnikov A.L., Osmanov I.M., Gorev V.V., Dmitriev A.V., Mironova A.K., Dementyev A.A., Chabaidze Zh.L., Zhdaeva E.D. New COVID-19 coronavirus infection in the practice of a neonatologist and pediatrician. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(3): 11–17 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17

Продолжающаяся в настоящее время пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019) – третье документально подтвержденное распространение коронавируса животных в человеческой популяции за последние два десятилетия [1–3]. Так, в 2002–2003 гг. впервые была отмечена вспышка атипичной пневмонии, вызванной коронавирусом животных [1]. Заболевание характеризовалось быстрым развитием тяжелой дыхательной недостаточности, что определило его название – SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) и терминологическое определение возбудителя – SARS-CoV (SARS-related CoronaVirus) [1, 4–6]. В 2012 г. тяжелый острый респираторный синдром, характеризующийся высоким уровнем летальности, стал регистрироваться у жителей Ближнего Востока, а также у лиц, недавно побывавших в этом регионе [2]. Проведенная расшифровка этиологии данной инфекции показала, что возбудителем служит коронавирус, который социркулирует среди летучих мышей и верблюдов [7–9]. По аналогии со вспышкой 2002–2003 гг. новое заболевание было обозначено MERS (Middle East respiratory syndrome), а возбудитель – MERS-CoV (MERS-related CoronaVirus). И, наконец, совсем недавно – в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике среди жителей провинции Хубэй был отмечен значительный подъем заболеваемости внебольничной пневмонией, вызванной коронавирусом, который ранее также не выявлялся у людей [10–12]. При этом, учитывая генетическое родство нового коронавируса с возбудителем вспышки SARS в 2002–2003 гг., ему присвоили наименование SARS-CoV-2 (SARS-related CoronaVirus-2), а сама инфекция, вызываемая данным патогеном и объявленная пандемией, была названа COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [11–14].

Повсеместное и очень быстрое распространение новой коронавирусной инфекции в человеческой

популяции поставило перед наукой и практическим здравоохранением целый ряд проблем, требующих незамедлительного решения. При этом среди вопросов, касающихся перинатологии и педиатрии, были особо выделены следующие: влияет ли COVID-19 на течение беременности, роды и плод, состояние ребенка в неонатальном периоде; какова тактика наблюдения за младенцем, если он рожден от матери с позитивным по COVID-19 статусом или при контакте матери с инфекцией; как в этих случаях поступать с выбором вскармливания для ребенка; кого из детей относить к группе высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания. Именно этим вопросам и посвящен настоящий обзор данных, опубликованных в период с января до 25 апреля 2020 г. в открытой печати или доступных в виде электронных preprint на официальных сайтах рецензируемых медицинских изданий, международных и национальных медицинских профессиональных сообществ, а также государственных регулирующих органов. Особо следует отметить, что в связи с ограниченным числом наблюдений все существующие сейчас рекомендации носят временный характер и могут быть пересмотрены.

С учетом полученных ранее данных о повышении перинатальной смертности, возрастании частоты преждевременных родов, выкидышей, случаев преэклампсии и экстренного кесарева сечения, если во время беременности имелись SARS и MERS [15–18], вполне закономерна постановка вопроса о возможном неблагоприятном влиянии новой коронавирусной инфекции на внутриутробное развитие плода, исход беременности и состояние здоровья новорожденного. При этом необходимо подчеркнуть, что в настоящее время имеется лишь небольшое число наблюдений, не позволяющее делать окончательные выводы [19–23]. Так, Y. Chen и соавт. (2020) [20], ана-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, проф. кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-1303-8318
e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Горев Валерий Викторович – к.м.н., доц. кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, зам. гл. врача по неонатологии Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова, гл. внештатный специалист-неонатолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ORCID: 0000-0001-8272-3648

Дмитриев Андрей Владимирович – д.м.н., зав. кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии Рязанского государственного медицинского университета, профессор кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-8202-3876

Дементьев Александр Анатольевич – к.м.н., доц. кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Миронова Алена Константиновна – к.м.н., зав. центра восстановительного лечения ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

Чабаидзе Жужуна Лазоревна – к.м.н., доц. кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Ждаева Екатерина Дмитриевна – клинический ординатор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, гл. внештатный специалист-педиатр, гл. внештатный специалист-детский нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

лизируя исходы беременности у четырех позитивных по COVID-19 женщин, обращают внимание на то, что ни у одного из новорожденных не было признаков инфекции, а SARS-CoV-2 в назофарингеальных смывах был обнаружен только у одного ребенка. В свою очередь Н. Chen и соавт. (2020) [21] сообщили об исходах беременности у 9 женщин с лабораторно подтвержденной COVID-19 пневмонией и об особенностях состояния здоровья, родившихся при этом детей. Во всех случаях выполнялось кесарево сечение в III триместре. Все 9 новорожденных имели оценки по шкале Апгар 8–9 баллов на 1-й минуте и 9–10 баллов – на 5-й минуте. Ни у одного из новорожденных не было тяжелой пневмонии, хотя у 7 детей выявлено повышение температуры тела, а у 4 – кашель. У 5 пациентов отмечали лимфоцитопению ($<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$), у 3 – повышение уровня аминотрансфераз. В 6 случаях удалось протестировать образцы амниотической жидкости, пуповинной крови, грудного молока и мазки из ротоглотки на SARS-CoV-2. Все пробы были отрицательными. Авторы сделали предварительный вывод о том, что COVID-19 на поздних сроках беременности не сопровождается вертикальной передачей инфекции [21].

Н. Zhu и соавт. (2020) [22] представили результат наблюдения за 10 новорожденными от женщин, инфицированных SARS-CoV-2. Авторы отметили, что на 1–3-и сутки жизни у 7 детей развилась лихорадка, а у 6 – дыхательная недостаточность. В 4 случаях отмечались рвота и явления динамической кишечной непроходимости. При рентгенологическом исследовании легких выявляли двусторонние сливные инфильтративные затемнения, локализующиеся в нижних зонах легких. Лабораторные сдвиги носили разнонаправленный характер: в одних случаях имелся лейкоцитоз, в других – лимфоцитопения, тромбоцитопения. Кроме того, в ряде наблюдений изменения в гемограмме отсутствовали. Результаты исследования на SARS-CoV-2 (смывы из носоглотки были взяты на 1-й и 9-й дни жизни) были отрицательными. В 9 из 10 случаев наблюдался благоприятный исход заболевания [22].

При анализе состояния здоровья 33 новорожденных от матерей с позитивным по COVID-19 статусом установлено, что только у 3 детей (один – недоношенный, родившийся на 31-й неделе, двое – доношенные) в мазках из носоглотки (взяты на 2-й и 4-й дни жизни) была выявлена РНК SARS-CoV-2 [23]. При этом у доношенных детей клинические проявления манифестировали в первые сутки жизни и включали симптоматику пневмонии, лихорадку, а также синдром угнетения и рвоту. Третий пациент родился с низкой оценкой по шкале Апгар, респираторные нарушения были связаны с дистресс-синдромом, в возрасте 14 дней у него развился сепсис, вызванный *Enterobacter agglomerates*. На фоне стандартной терапии была отмечена стабилизация

состояния, а в дальнейшем – выздоровление. Авторы особо подчеркивают, что благоприятный исход заболевания имелся у всех пациентов. При этом пробы на РНК SARS-CoV-2 к концу 1-й недели жизни во всех случаях становились негативными [23].

Анализ результатов аналогичных наблюдений свидетельствует о вариабельности клинической картины у новорожденных детей от матерей с COVID-19 позитивным статусом: от бессимптомного течения до тяжелой дыхательной недостаточности [24–28]. Отмечено, что в большинстве случаев клинические проявления, особенно у недоношенных детей, неспецифичны. Иногда наблюдаются рвота, вздутие живота, диарея, повышение температуры тела, синдром угнетения. При анализе результатов лабораторного исследования также установлены многовекторность и различная степень выраженности сдвигов. Так, показатели гемограммы могут быть в пределах возрастной нормы или отражать лейкоцитоз, лимфоцитопению, тромбоцитопению. В ряде случаев выявляли повышение уровня аминотрансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, фракции МВ креатинфосфокиназы. Повышение уровня С-реактивного белка, как правило, коррелировало с тяжестью состояния. Все авторы, подчеркивая недостаточное количество наблюдений, отмечают отсутствие доказательств вертикальной передачи инфекции и в целом благоприятное течение COVID-19 у новорожденных детей [20–28].

Первые данные наблюдения за детьми, рожденными от матерей с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в Москве, также указывают на малую вероятность вертикального пути передачи. По состоянию на 22 апреля 2020 г. зарегистрировано 45 таких новорожденных, из них только у 2 отмечался положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 (мазок из верхних дыхательных путей). У одного из них – на 1-е сутки жизни, у другого – на 10-е. Оба новорожденных были доношенными, ранний неонатальный период протекал без особенностей, дополнительные тесты на SARS-CoV-2 в последующем были отрицательными. В настоящее время оба ребенка выписаны домой. Тесты на антитела не проводились. Заболеваемость в неонатальный период у всех новорожденных не отличается от популяционной. Требуется дальнейшее накопление данных для ответа на вопросы о возможности вертикальной передачи и особенностях течения неонатального периода при COVID-19 у беременных и рожениц.

Считаем целесообразным уделить особое внимание вопросам, связанным с профилактикой постнатального инфицирования детей, рожденных от матерей с COVID-19 позитивным статусом или с неуточненным статусом, но известным контактом с инфекцией. Текущая позиция ВОЗ, а также медицинских профессиональных ассоциаций ряда стран свидетельствует, что если женщине с COVID-19

позволяет состояние здоровья, то при строгом соблюдении противоэпидемических мероприятий (ношение маски, прикрывающей нос и рот, мытье рук с мылом в течение не менее 20 с до и после контакта с ребенком, регулярная обработка дезинфицирующими средствами поверхностей, с которыми мать соприкасается и т.д.), возможно совместное пребывание матери и ребенка в одном помещении и кормление грудным молоком [29–32]. В то же время, принимая во внимание существующий риск инфицирования новорожденного при тесном контакте с COVID-19-положительной матерью, в России и в ряде других стран приняты локальные рекомендации о необходимости разобщения ребенка и матери сразу с момента рождения [33–35].

Так, в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, в тех случаях, когда беременная переносит COVID-19 или ее COVID-19-статус не определен, но имелся контакт с инфекцией в течение ближайших 14 дней до родов, для снижения риска инфицирования ребенка в интра- и ранний постнатальный периоды должны строго соблюдаться следующие правила: исключаются отсроченное пережатие пуповины, контакт «кожа-к-коже», прикладывание новорожденного к груди и обеспечивается разобщение родильницы и ребенка сразу после рождения [33].

Сразу после рождения ребенок перемещается в отдельную палату. В первые часы жизни проводят обследование на COVID-19. Для этого у новорожденного берутся мазки из зева/ротоглотки (по показаниям – трахеобронхиальный аспират, кровь, кал) и выполняется исследование методом ПЦР. Взятие крови для неонатального скрининга, а также принятие решения о вакцинации откладываются до установления COVID-19-негативного статуса. Однако в тех случаях, когда у матери имеется подтвержденный положительный статус по гепатиту В, активно-пассивная иммунизация новорожденного должна быть выполнена в установленном порядке. Повторное обследование ребенка осуществляется на 3-и сутки жизни. В случае, если состояние новорожденного удовлетворительное, стабильное, показания к госпитализации отсутствуют, то при двух отрицательных результатах лабораторного обследования на COVID-19 он может быть выписан. В тех случаях, когда подтверждается инфицирование ребенка SARS-CoV-2 или его COVID-19-статус еще не определен, и при этом новорожденный нуждается в медицинской помощи, то осуществляют его перевод в специально перепрофилированное отделение. При этом должен соблюдаться принцип раздельного размещения детей – отдельно с подозрением на инфекцию и отдельно с подтвержденным результатом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 [33].

Изоляция новорожденного ребенка с отрицательным COVID-19-статусом от матери с COVID-19

продолжается до ее полного выздоровления и двух отрицательных результатов ПЦР на РНК SARS-CoV-2. На время изоляции ребенка от матери грудное вскармливание не рекомендовано. В то же время необходимо всячески поддерживать желание матери осуществлять естественное вскармливание ребенка в дальнейшем, в связи с чем должны обязательно проводиться все мероприятия, направленные на сохранение лактации. В случае если мать и новорожденный госпитализируются в одно лечебное учреждение, существует возможность сохранить кормление ребенка материнским нативным сцеженным молоком с соблюдением всех санитарных норм и требований. При этом сцеженное нативное молоко не следует подвергать пастеризации. Возобновление грудного вскармливания возможно только после получения двух отрицательных результатов ПЦР на РНК SARS-CoV-2: как у матери, так и у ребенка [33].

Строгое соблюдение указанных рекомендаций по наблюдению и маршрутизации новорожденных детей от матерей с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией показало высокую профилактическую эффективность. Так, по предварительным результатам нашего наблюдения за 45 младенцами, рожденными от матерей с COVID-19-положительным статусом, случаев постнатального инфицирования не отмечено. В настоящее время мониторинг за состоянием детей продолжается, о его результатах будет сообщено дополнительно.

Характеризуя особенности новой коронавирусной инфекции у детей более старшего возраста, следует отдельно остановиться на следующих публикациях [36–40]. Так, W. Liu и соавт. (2020) [36] при обследовании 366 детей, госпитализированных с острой респираторной инфекцией в начальный период вспышки COVID-19, обнаружили, что новая коронавирусная инфекция имела только в 1,6% случаев. У всех детей с COVID-19 отмечались повышение температуры тела до 39 °С и более, кашель, в 2/3 случаев – рвота. У 66,6% детей с новой коронавирусной инфекцией выявляли рентгенологически подтвержденную пневмонию, однако в интенсивной терапии нуждались только 16,6% пациентов. Отмечено, что при этом наблюдались умеренная лейкопения, лимфо- и нейтропения [36].

Проведя клинико-эпидемиологический анализ особенностей новой коронавирусной инфекции у детей, J.F. Chan и соавт. (2020) [37] подчеркивают, что у педиатрических пациентов COVID-19 не только реже развивается, но и протекает значительно легче или бессимптомно. Авторы обращают внимание на то, что указанная закономерность выявлена как при спорадических случаях, так и в кластерах повышенной заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. В свою очередь Y.P. Zhang и соавт. (2020), анализируя 44 672 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19, установили, что среди

всех заболевших дети в возрасте младше 10 лет составили 0,9%, а пациенты в возрасте 10–20 лет – 1,2% [38]. Авторы обращают внимание то, что дети играют весомую роль в распространении инфекции, так как бессимптомные и легкие формы заболевания зачастую пропускаются и не подпадают под ограничительные мероприятия. Подчеркивается, что с увеличением числа обследованных детей и молодых взрослых доля пациентов с бессимптомным и легким течением COVID-19 существенно возрастает.

Результаты анализа данных литературы, посвященной особенностям новой коронавирусной инфекции, представлен в работе Q. Сао и соавт. (2020) [39]. Сделаны выводы, что выраженность клинических проявлений и тяжесть COVID-19 во многом зависят от наличия коморбидных состояний и возраста пациентов. Так, установлено, что дети значительно реже переносят тяжелые формы COVID-19. Отмечены некоторые лабораторные особенности при новой коронавирусной инфекции у детей. Показано, что у педиатрических пациентов, в отличие от взрослых, сдвиги в гемограмме и иммунограмме значительно реже носят выраженный характер. Установлено, что у детей с COVID-19 лимфоцитопения и снижение содержания субпопуляций лимфоцитов встречаются в меньшем проценте случаев. Следует отметить, что авторы одними из первых высказали предположение, что в основе более легкого течения COVID-19 у детей лежит проведенная ранее вакцинация против туберкулеза [39].

X. Lu и соавт. (2020) [40] сообщили о наблюдении за 171 ребенком с COVID-19. Авторы отметили, что только 3 (1,7%) ребенка нуждались в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. Тяжесть состояния при этом была обусловлена сочетанием COVID-19 с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (гидронефроз, лейкопения, инвагинация кишечника). В целом пневмония встречалась у 32,7% пациентов. В 15,8% случаев пневмония протекала бессимптомно. Авторы подчеркнули, что пациенты с бессимптомным и легким течением создают основной потенциал для продолжения эпидемического процесса. При этом в случае манифестного течения COVID-19 наиболее часто выявляли кашель и катаральные симптомы. Повышение температуры тела было отмечено у 41,5% пациентов. Среди лабораторных особенностей обращала внимание лимфоцитопения, хотя клинически значимое снижение количества лимфоцитов выявлено только у 3,5% детей [40].

В представленном J.F. Ludvigsson (2020) [41] систематическом обзоре публикаций, посвященных COVID-19 у детей, отмечено, что среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией дети составляют не более 5%. Особое внимание обращается на то, что практически все авторы свидетельствуют

не только о более легком течении заболевания у детей и незначительной выраженности лабораторных изменений, но и о существенно меньших рисках неблагоприятного исхода COVID-19 у педиатрических пациентов. В то же время подчеркивается, что в тех редких случаях, когда у детей развиваются манифестные формы инфекции, основные клинические проявления аналогичны таковым у взрослых. При этом преобладают повышение температуры тела, кашель и катаральные явления [41].

Считаем целесообразным остановиться на активно обсуждаемых предположениях о преобладании бессимптомных форм и более легком течении COVID-19 у детей [39, 42–44]. Q. Сао и соавт. (2020) [39] высказали предположение, что более благоприятное течение инфекции у детей обусловлено недавно проведенной вакцинацией БЦЖ, которая, по мнению авторов, способствует адекватному функционированию врожденного иммунитета. Следует отметить, что 11 апреля 2020 г. ВОЗ обновила свой постоянный обзор фактических данных об основных научных базах данных и хранилищах для клинических испытаний, используя английские, французские и китайские поисковые термины для COVID-19, коронавируса, SARS-CoV-2 и BCG [42]. В результате обзора было получено три препринта, в которых проведено сравнительное изучение частоты развития COVID-19 в разных странах, в зависимости от того, осуществляется ли обязательная вакцинация новорожденных против туберкулеза или нет. Предварительные данные свидетельствуют о более низком уровне зарегистрированных случаев COVID-19 в тех странах, где вакцинация новорожденных является обязательной. Однако ВОЗ обращает внимание на то, что эти исследования не отвечают принципам доказательной медицины, так как в них не учтены многие факторы, в том числе различия по национальной демографии и бремени болезней, показателях тестирования на COVID-19 и стадии пандемии в каждой стране. Учитывая отсутствие неоспоримых доказательств эффективности БЦЖ-вакцинации для предупреждения COVID-19, ВОЗ не рекомендует проведение указанных прививок с целью профилактики новой коронавирусной инфекции. Однако подчеркивается, что в настоящее время выполняются два клинических исследования, посвященных этому вопросу, и ВОЗ проведет оценку доказательств, когда они будут доступны [42].

Меньшую восприимчивость детского организма к данной инфекции и более легкое ее течение P.I. Lee и соавт. (2020) [43] связывают с возрастными особенностями иммунного ответа, меньшей поврежденностью респираторного тракта неблагоприятными факторами окружающей среды, меньшим бременем инфекционного воздействия на органы дыхания, а также с особенностями функционирования у детей ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, который служит клеточным рецептором для коронавирусов.

Однако на данном этапе ни одна из представленных гипотез не имеет убедительных доказательств.

Особое внимание следует обратить на работы S. Nagmann (2020) [44] и Y. Dong и соавт. (2020) [45], которые независимо друг от друга пришли к выводу, что преимущественно бессимптомное и легкое течение COVID-19 у детей приводит к недооценке эпидемиологического значения педиатрической популяции в распространении новой коронавирусной инфекции, так как именно дети служат потенциальными ее источниками. В связи с этим в условиях продолжающейся пандемии необходимо принятие неотложных мер по ограничению контактов детей с пациентами из групп высокого риска, что позволит уменьшить число тяжелых форм и неблагоприятных исходов заболевания [44, 45].

В заключении считаем целесообразным отметить, что хотя в настоящее время отсутствуют методы специфической терапии и профилактики новой коронавирусной инфекции, человечество возлагает очень большие надежды на Международный исследовательский проект по созданию вакцин против COVID-19, запущенный под эгидой ВОЗ, и Глобальную совместную инициативу [46, 47]. В программном заявлении Глобальной совместной инициативы (24.04.2020) отмечено, что, принимая во внимание человеческие страдания, разрушительные социальные и экономические последствия COVID-19, объявлена стратегия и взяты обязательства по ускорению разработки, производства и справедливого распределения новых средств диагностики, лечения, а также вакцин для борьбы с COVID-19 [47].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 Based on data as of the 31 December 2003. World Health Organization (WHO). http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
- Background and summary of novel coronavirus infection. World Health Organization (WHO). Global Alert and Response (GAR), 21 December 2012. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/update_20121221/en/index.html
- Coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization (WHO), 25.04.2020. <https://covid19.who.int/>
- Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276–278. DOI: 10.1126/science.1087139
- Drosten C., Günther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967–1976. DOI: 10.1056/NEJMoa030747
- Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319–1325. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367:1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721
- De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013; 87(14): 7790–7792. DOI: 10.1128/JVI.01244-13
- Omrani A.S., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. *Pathog Glob Health* 2015; 109: 354–362. DOI: 10.1080/20477724.2015.1122852
- Pneumonia of unknown cause – China. World Health Organization (WHO), 5 January 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020; 27(3): 325–328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001
- The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV. *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Nature Microbiol* 2020; 5: 536–544. <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
- Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization (WHO), 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. World Health Organization (WHO), 11.02.2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 292–297. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.11.019
- Yudin M.H., Steele D.M., Sgro M.D., Read S.E., Kopplin P., Gough K.A. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 124–127. DOI: 10.1097/01.AOG.0000151598.49129.de
- Malik A., El Masry K.M., Ravi M., Sayed F. Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(3): 515–7. DOI: 10.3201/eid2203.151049
- Park M.H., Kim H.R., Choi D.H., Sung J.H., Kim J.H. Emergency cesarean section in an epidemic of the middle east respiratory syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2016; 69: 287–291. DOI: 10.4097/kjae.2016.69.3.287
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.1001072020
- Chen Y., Peng H., Wang L., Zhao Y., Zeng L., Gao H., Liu Y. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr* 2020; 8: 104. DOI: 10.3389/fped.2020.00104
- Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395(10226): 809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV. *Transl Pediatr* 2020; 9(1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06

23. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
24. Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa352
25. Liu W., Wang Q., Zhang Q., Chen L., Chen J., Zhang B. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. Preprints 2020;2020020373. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1>.
26. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M., Li S., Biswas A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
27. Wang J., Wang D., Chen G.C., Tao X.W., Zeng L.K. SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in a neonate. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020; 22(3): 211–214.
28. Schwartz D.A. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
29. Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>
30. COVID-19 and Breastfeeding Position Paper. European Paediatric Association, the Union of National European Paediatric Societies and Associations (EPA/UNEPSA). <https://r.eпа-unespa.eu/i/sSE9qOATiQSGn-7s12OAlkqh62ccuew>
31. Dovanzo R., Sandi F., Moro G., Agosti M. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr* 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/mcn.13010/>
32. Elwood C., Boucairan I., Vanschlkwyk J., Money D. SOGC Committee Opinion – COVID-19 in Pregnancy. *J Obstet Gynecol Canada* 2020. http://www.songs.org/jogc/index_easp
33. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 1 (24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020; 61. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/093/original/23042020_Preg_COVID-19_1_Final.pdf [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity hospitals and newborns with a new covid-19 coronavirus infection. Methodical recommendation. Version 1 (24.04.2020). Ministry of health of the Russian Federation. Moscow, 2020; 61. (in Russ.)]
34. Wang L., Shi Y., Xiao T. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition) *Ann Transl Med* 2020; 8(3): 47. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.20>
35. COVID-19 (SARS-CoV2) enfeksiyonu veya suphesi olan yenidoğan bebeklere neonatal ve perinatal dönemde yaklaşımlar önerileri. *Türk neonatoloji derneği (Turkish Neonatal Society) 2020*; 2. <http://www.neonatology.org.tr/turk-neonatoloji-derneği-covid-19-kesin-ve-supheli-yenidoğana-yaklaşımlar-önerileri>
36. Liu W., Zhang Q., Chen J., Xiang R., Song H., Shu S. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382(14): 1370–1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717
37. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
38. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020; 41: 145–151.
39. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020; 119(3): 670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
40. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 82(17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
41. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020. DOI: 10.1111/apa.15270
42. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. World Health Organization (WHO), 12 April 2020. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)
43. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
44. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect Dis* 2020; 01649. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649
45. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
46. An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19 World Health Organization (WHO), R&D Blueprint, 19 April 2020. <https://www.who.int/publications-detail/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19>
47. Commitment and call to action: Global collaboration to accelerate new COVID-19 health technologies. World Health Organization (WHO), 24 April 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/24-04-2020-commitment-and-call-to-action-global-collaboration-to-accelerate-new-covid-19-health-technologies>

Поступила: 29.04.20

Received on: 2020.04.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ эффективности системы перинатальной регионализации

О.П. Ковтун¹, Н.С. Давыдова¹, Р.Ф. Мухаметшин^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;
²ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

Perinatal regionalization system: efficiency analysis

O.P. Kovtun¹, N.S. Davydova¹, R.F. Mukhametshin^{1,2}¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;
²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Более 40 лет назад были сформулированы первые принципы и основы перинатальной регионализации. За прошедшее время эта модель организации медицинской помощи была значительно усложнена и модернизирована. В большом количестве крупных популяционных исследований описаны и проанализированы эффекты перинатальной регионализации, предложены и изучены возможные направления ее развития. Доказано, что коечная емкость акушерского стационара и поток экстремально недоношенных новорожденных через стационар в значительной степени определяют исходы у новорожденных, заболеваемость, смертность, отдаленные результаты, влияя на важные популяционные показатели, неонатальную и младенческую смертность. В обзоре суммированы данные популяционных исследований по этой проблематике, изложены основные принципы формирования и развития системы перинатальной регионализации.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатология, неонатология, организация неонатальной помощи.

Для цитирования: Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф. Анализ эффективности системы перинатальной регионализации. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 18–24. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-18-24

The first principles and fundamental elements of perinatal regionalization were formulated more than 40 years ago. Over the past years this organizational model was substantially complicated and modernized. Numerous large, population-based studies describe and analyze the effects of perinatal regionalization, propose and study the possible directions of its development. It has been proven that the bed capacity of the obstetric hospital and the flow of extremely premature newborns in the hospital largely determine the outcome of the premature newborn, morbidity, mortality, long-term results, affecting important population indicators, neonatal and infant mortality. The review summarizes the data on available population studies, outlines the basic principles of the formation and development of the perinatal regionalization system.

Key words: premature baby, Perinatology, neonatology, organization of neonatal care.

For citation: Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F. Perinatal regionalization system: efficiency analysis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 18–24 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-18-24

Взаимосвязь уровня стационара, коечной емкости, потока пациентов и исходов для большого числа различных состояний — известный и неоспоримый факт [1]. В 1976 г. с целью формирования системы регионализации медицинской помощи новорожденным, комитет по перинатальному здравоохранению США рекомендовал разделить учреждения на стационары, в которых нет отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН, первый уровень), есть промежуточные

ОРИТН (второй уровень) и региональные центры ОРИТН (третий уровень) [2]. Дальнейшее накопление и анализ данных позволили конкретизировать принципы перинатальной регионализации. J.J. Chale и соавт. [3] в 1997 г. провели ретроспективный анализ деятельности роддомов на основании данных о новорожденных с массой менее 1500 г и/или гестационным возрастом менее 33 нед из 84 279 родов в 1991 г. Оказалось, что только 15,6% родов проходили в роддомах со специализированными неонатальными отделениями интенсивной терапии (третий уровень), 58,7% новорожденных потребовалась госпитализация в другие учреждения. Выявлены достоверные различия по скорости обеспечения новорожденных медицинской помощью третьего уровня в зависимости от места родоразрешения: достоверно меньшее число новорожденных второго уровня, были транспортированы в учреждения третьего уровня по сравнению с детьми, родившимися в организациях первого или третьего уровня помощи. Потребность в переводах между учреждениями третьего уровня обусловлена различиями в их возможностях. В связи с этим отдельным пациентам из учреждений третьего уровня требуется повы-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-5250-7351
e-mail: kovtun@usma.ru

Давыдова Надежда Степановна — д.м.н., проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7842-6296

Мухаметшин Рустам Фаридович — к.м.н., анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей №2 Областной детской клинической больницы, доц. кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4030-5338
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

шение уровня помощи и доступа к хирургическим технологиям. Авторы указывают на необходимость развития технологий ранней диагностики у женщин из группы высокого риска рождения ребенка с экстремально низкой массой тела для проведения родов в учреждении соответствующего уровня. Организация перинатальной помощи, по мнению авторов, должна иметь иерархическую структуру акушерской и неонатальной помощи, связанную с уровнем риска в данной популяции [3].

R. Vieux и соавт. (2006) [4] в рамках развития перинатальной регионализации исследовали факторы, определяющие потребность недоношенного ребенка в госпитализации в ОРИТН учреждения третьего уровня. Проанализированы данные, полученные в когорте глубоко недоношенных новорожденных, родившихся в девяти регионах Франции в 1997 г. В работу были включены сведения о 1262 новорожденных со сроком гестации 30, 31 и 32 нед, при этом потребность в интенсивной терапии составляла 42,8, 33,2 и 22,8% соответственно. Авторы сделали вывод, что дети, родившиеся при сроке гестации менее 31 нед, должны получать терапию в учреждениях третьего уровня [4].

Возможность влиять на показатели младенческой и неонатальной смертности путем изменения системы организации медицинской помощи в регионе хорошо описана в литературе. Популяционное исследование, посвященное анализу смертности за 1991–1999 гг. среди 7745 детей с массой менее 1500 г в зависимости от коечной емкости ОРИТН, а также уровня и мощности стационара, проведено D.V. Bartels и соавт. [5] (2006). Небольшими считались ОРИТН, через которые проходили менее 36 детей с очень низкой массой тела при рождении в год. Выделена группа со сроком гестации 24–30 нед ($n=4379$). Неонатальная смертность среди поступивших в отделение составила 12,2% в небольшом ОРИТН и 10,2% в крупном ОРИТН. Отношение шансов (ОШ) смерти были достоверно выше в учреждениях с маленьким ОРИТН. Особенно выражена разница в когорте детей со сроком гестации <29 нед [5].

В другой работе эти же авторы показали, что отношение шансов ранней неонатальной смерти при рождении в небольшом учреждении (исключая мертворождение) составило 1,36 (95% доверительный интервал – ДИ 1,04–1,78) стандартизованное ОШ (ст.ОШ) 1,16 (95% ДИ 0,82–1,63). Показатель возрастает до 1,96 (95% ДИ 1,54–2,48) ст.ОШ 1,21 (95% ДИ 0,86–1,70) после включения мертворождений [6]. При потоке через стационар менее 100 детей с очень низкой массой тела в год ОШ смерти составило от 1,19 (95% ДИ 1,04–1,37) до 2,72 (95% ДИ 2,37–3,12) [7]. Схожие результаты получены J. Cifuentes и соавт. (2002) [8] для новорожденных с массой при рождении менее 2000 г. При анализе популяции новорожденных с гестационным возрастом менее

33 нед S. Watson и соавт. (2014) [9] выявили сопоставимую закономерность: отношение шансов неонатальной смерти (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,53–0,92) и смерти в период пребывания в стационаре (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,54–0,85) снижалось при повышении уровня помощи. Наибольшее влияние отмечено в группе детей в сроке гестации менее 27 нед (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,33 – 0,79) [9]. Таким образом, анализ деятельности региональной системы оказания помощи предоставляет уникальную информацию, которая недоступна из исследований отдельных организаций, что важно для дальнейшего развития системы [10].

В 2004 г. С.Ф. Poets и соавт. [11] провели анализ публикаций библиотеки PubMed до 2000 г. по проблеме организации перинатальной помощи. По результатам двух исследований выявлен 2–3-кратный рост перинатальной смертности среди доношенных в учреждениях с мощностью менее 500 родов в год и рост показателя на 40–80 % при мощности менее 1000 родов в год по сравнению с крупными стационарами. Для недоношенных риск смерти в учреждениях с низким уровнем помощи также двукратно превышал этот показатель по сравнению с учреждениями третьего уровня. По данным исследования, в США и Германии установлено достоверное увеличение до 56% риска смерти при рождении ребенка в роддоме с потоком менее 36 или 50 детей с очень низкой массой тела в год по сравнению с учреждением, имеющим крупное ОРИТН [11]. M. Obladen (2007) [12] указал, что 20 работ из 21 демонстрируют худшие результаты в учреждениях с малым потоком пациентов и малой коечной емкостью. S.M. Lasswell и соавт. (2010) [13], увеличив глубину поиска, включили в анализ 41 публикацию. Авторы наблюдали увеличение вероятности смерти у новорожденных с очень низкой массой тела (38% против 23%; ст.ОШ 1,62; 95% ДИ 1,44–1,83) и глубоко недоношенных (15% против 17%; ст.ОШ 1,55; 95% ДИ 1,21–1,98), родившихся вне учреждений третьего уровня. При оценке работ более высокого качества описанные закономерности сохранились: смертность у новорожденных с очень низкой массой тела 36% против 21%, (ст.ОШ 1,60; 95% ДИ; 1,33–1,92), у крайне недоношенных – 7% против 12% (ст.ОШ 1,42; 95% ДИ 1,06–1,88) и младенцев весом менее 1000 г – 59% против 32% (ст.ОШ 1,80; 95% ДИ 1,31–2,46). Метарегрессионный анализ по годам публикации не выявил изменения с течением времени ($p=0,87$).

Анализ данных о 5418 новорожденных с экстремально низкой массой тела, рожденных в 16 центрах в 2006–2009 гг., выполненный группой В.В. Alleman [13], показал значительные различия по выживаемости в сроке гестации 25 нед и менее при оказании помощи в учреждениях третьего уровня. Таким образом, авторы указали на значи-

тельную взаимосвязь рождения глубоко недоношенных новорожденных в учреждениях третьего уровня с их исходами и отмечают высокую достоверность этих результатов [14]. Процитированные исследования подчеркивают, что порогом эффективности для акушерской службы считается 500–1000 родов в год, неонатальной – 35–50 детей с очень низкой массой тела в год. При потоке более 50 таких детей в год достоверное улучшение результатов отсутствует. Важно понимать, что перинатальная регионализация теряет однородный характер своей эффективности при очень малом гестационном возрасте.

Из недавних публикаций обращает внимание работа R. Hentschel и соавт. (2019) [15], подтверждающая описанные выше закономерности. Младенцы в небольших ОРИТН имели повышенной риск смерти после коррекции его с помощью оценки по шкалам CRIB (Индекс клинического риска для младенцев) и PREM (шкала оценки недоношенного): ОШ 1,48 (95% ДИ 1,16–1,90; $p=0,002$) с CRIB и ОШ 1,39 (95% ДИ 1,11–1,76; $p=0,005$) с PREM. При анализе в подгруппах смертность была значительно выше для маленьких ОРИТН в подгруппе средней тяжести заболевания: ОШ 1,49 (95% ДИ 1,02–2,17; $p=0,037$) с CRIB и в подгруппе высокого риска: ОШ 1,70 (95% ДИ 1,16–1,90; $p=0,002$) с CRIB и ОШ 1,39 (95% ДИ 1,11–1,76; $p=0,005$) с PREM, но не в подгруппах с низким и очень высоким риском. Таким образом, сортировка недоношенных при осуществлении медицинской эвакуации – один из важнейших этапов оказания помощи, определяющих дальнейшие исходы, что позволяет оптимально использовать ресурсы, имеющиеся в распоряжении службы перинатальной помощи. Очевидно, что при принятии решения о госпитализации ребенка с очень низкой массой тела в другое учреждение следует ориентироваться не только на уровень стационара, но и на тяжесть состояния пациента [15]. Следует отметить, что G. Yannekis и соавт. (2019) [16] указали на наличие этнических особенностей выживания экстремально недоношенных новорожденных.

Помимо популяционных показателей (неонатальная и младенческая смертность), принципиальным и клинически важным является модификация исходов у новорожденного – изменение структуры заболеваемости, уменьшение риска развития угрожающих жизни и инвалидизирующих осложнений, значительно снижающих качество последующей жизни выжившего ребенка. В работе E.A. Jensen и соавт. (2015) [17] проведен анализ исходов по клинически значимым осложнениям недоношенности в зависимости от уровня стационара, в котором проходили преждевременные роды. Появление на свет ребенка с очень низкой массой тела в стационаре, где рождалось 10 таких детей или менее в год, были связаны с самой высокой скорректированной вероятностью смерти (15,3%; 95% ДИ 14,4–16,3%), смерти

или тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния (17,5%; 95% ДИ 16,5–18,6%) и смерти или некротического энтероколита (19,3%; 95% ДИ 18,1–20,4%). Эти осложнения оказались более распространенными среди детей, рожденных в больницах первого или второго уровня, чем среди младенцев, доставленных в больницы третьего уровня [17].

Исследуя структуру дополнительных потерь в учреждениях с малым потоком пациентов, H. Wang и соавт. (2018) [18] обнаружили рост смертности среди пациентов с дыхательными нарушениями в учреждениях с малым потоком новорожденных. По сравнению с реанимационными отделениями, через которые проходит менее 50 детей с дыхательной недостаточностью в год, интенсивность использования искусственной вентиляции легких была в несколько раз выше, а смертность – на 20–50% ниже в отделениях реанимации, через которые в год проходит 100–150 и 200 пациентов с дыхательной недостаточностью и более ($p<0,01$), даже после корректировки с помощью SNAPPE-II (перинатальная шкала острого состояния новорожденного II) и стратификации по диагнозом. При этом смертность от дыхательных нарушений не коррелировала с долей пациентов с очень низкой массой тела при рождении в каждой категории [18].

Чтобы выявить влияние регионализации на неврологические исходы в популяции, S. Wolboscian и соавт. (2016) [19] включили в анализ данные 360 детей с детским церебральным параличом из Канадского реестра. Выявлена лишь тенденция к снижению числа больных детским церебральным параличом среди родившихся в учреждениях второго уровня по сравнению с первым уровнем. Таким образом, прямой ассоциации уровня помощи с неврологическими исходами не установлено; при этом важно помнить, что в работу были включены дети независимо от гестационного возраста и это могло повлиять на исходы [19].

Значительная эффективность регионализации системы перинатальной помощи продемонстрирована в Португалии, где в 1989 г. в рамках реформирования были закрыты акушерские отделения мощностью менее 1500 родов в год. Стационары были классифицированы на первый уровень (не проводятся роды), второй уровень (роды низкого риска, среднего уровня интенсивной терапии) и третий уровень (роды высокого риска, ОРИТН). Перинатальная смертность за 15-летний период снизилась с 16,4 до 6,6 на 1000, неонатальная смертность – с 8,1 до 2,7 на 1000 рожденных живыми, младенческая смертность – с 12,2 до 4 на 1000 [20]. Дальнейшие результаты перинатальной регионализации исследованы T. Tomé и соавт. (2009) [21]. Наибольшее повышение выживаемости выявлено в группе детей с массой более 1000 г. В последние 10 лет большее число детей с очень низкой массой тела рождаются в учреждениях

соответствующего уровня, что позволило снизить смертность новорожденных в этой группе. Реформа перинатальной помощи в Португалии служит примером того, как правильная оценка перинатальных рисков и строгая организационная модель могут давать очень существенные результаты [21].

Португальский опыт не уникален, сходные данные опубликовали В. Veit-Sauca и соавт. (2008) [22]. В регионе Лангедок-Руссильон (Франция) создана сеть перинатальных центров и сформирована система перинатальной регионализации. Авторы проанализировали изменение показателей смертности и заболеваемости детей в период с 1997 по 2005 г. Отмечено более чем двукратное снижение неонатальной смертности, частоты формирования бронхолегочной дисплазии (9% против 19%; $p < 0,05$) и перивентрикулярной лейкомаляции (9% против 18%; $p < 0,05$). За этот период наблюдались существенное увеличение охвата антенатальной стероидной профилактикой (87% против 61%; $p < 0,05$) и рост числа операций кесарева сечения (72% против 38%; $p < 0,05$). Был сделан вывод, что формирование перинатальной системы в регионе ассоциировано со значительным улучшением результатов [22].

J. Grytten и соавт. (2014) [23] оценили эффективность принятой в Норвегии системы перинатальной регионализации. Стационары были разделены на 2 группы: местные больницы (родильные дома) и центральные (региональные) больницы. Авторы не обнаружили достоверных различий по уровню смертности новорожденных в зависимости от уровня стационара, в котором родился ребенок. Это, с одной стороны, объясняется исходно высокой эффективностью перинатальной маршрутизации, с другой – стабильно низким уровнем неонатальной и младенческой смертности в Норвегии [23].

Другое крупное исследование S. Hossain и соавт. (2016) [24] посвящено оценке исходов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от уровня оказания медицинской помощи. Для выявления неблагоприятных исходов были проанализированы данные о новорожденных в сроке гестации до 32 нед из 29 подразделений неонатальной сети Австралии и Новой Зеландии (ANZNN; $n=9893$), а также 26 отделений неонатальной сети Канады (CNN; $n=7133$) в период между 2005 и 2007 г. В клиники сети ANZNN по сравнению с CNN меньше новорожденных поступало из других учреждений (13% против 19%), особенно в случае поздних госпитализаций (в возрасте более 2 дней; 5,8% против 22,2% новорожденных), эти пациенты имели более высокую заболеваемость. После поправки на смешанные переменные, в том числе на срок гестации, у новорожденных ANZNN шансы хронического заболевания легких оказались ниже (17,0% против 23,3%; ст.ОШ 0,70; 95% ДИ 0,64–0,77), тяжелые изменения по данным нейросонографии обнаруживались реже (4,1% против 6,7%;

ст.ОШ 0,62; 95% ДИ 0,53–0,73), реже формировались тяжелая ретинопатия (5,6% против 7%; ст.ОШ 0,71; 95% ДИ 0,59–0,84) и некротический энтероколит (3,5% против 5,4%; ст.ОШ 0,67; 95% ДИ 0,56–0,79), но не получено различий по отношению шансов смерти. После исключения случаев поздней госпитализации детей, родившихся в других организациях, в клиниках ANZNN получены более низкие шансы регистрации у детей тяжелых изменений по данным нейросонографии (ст.ОШ 0,43; 95% ДИ 0,32–0,58) и хронических заболеваний легких (ст.ОШ 0,63; 95% ДИ 0,49–0,81), чем в клиниках CNN. Таким образом, раннее поступление в учреждение высокого уровня неонатальной помощи или рождение в нем сопряжено с меньшей заболеваемостью среди недоношенных новорожденных. Важно при этом учесть, что сравниваемые клинические центры имеют разные территории и организационные модели регионализации и их сравнение возможно с известной долей ограничений [24]. Схожие результаты получили М. Канеко и соавт. (2015) [25].

В развитии технологии перинатальной регионализации в 2004 г. Американская академия педиатрии предложила удобную и практичную классификацию уровней неонатальной помощи [26]. Учреждения первого уровня оказывали базовую помощь; учреждения второго уровня – это центры специальной помощи, которые подразделяются на центры 2А и 2В; центры третьего уровня (3А, 3В и 3С) обеспечивали оказание помощи новорожденным в критическом состоянии. Более поздний анализ уровней неонатальной помощи и эффективности перинатальной регионализации был опубликован Комитетом плода и новорожденного Американской академии педиатрии в 2012 г. Авторы обзора, проанализировав значительное количество работ, в том числе упомянутые выше, пришли к выводу, что для устранения гетерогенности, имеющейся в совокупных данных многих исследований, при описании системы оказания помощи следует использовать популяционные данные с четко описанными географическими границами, требуется представить точное определение и характеристики уровней помощи, используя соответствующую коррекцию при описании материнских, социальных и демографических факторов, а также факторов перинатального риска. В результате авторы предложили обновленную и актуализированную классификацию уровней неонатальной помощи, предполагающую отнесение учреждения к одному из 4 уровней помощи [27].

D. Dobrez и соавт. (2006) [28] указали на потенциальные проблемы формирования и развития системы перинатальной регионализации. Было обнаружено, что целевой уровень маршрутизации в организации третьего уровня для детей с очень низкой массой тела при рождении не достиг требуемых 90%, несмотря на отсутствие проблем финансового обес-

печения. S. Staebler (2011) [29] аргументировано обсуждает различные подходы к организации перинатальной помощи в регионе. Формальная перинатальная регионализация предполагает создание формализованных региональных систем перинатальной помощи, основанных на географии региона, его демографии и ресурсах. При этом региональная система перинатальной помощи предполагает распределение перинатальных и неонатальных ресурсов (койки, транспортные услуги и персонал), меры по сохранению перинатального здоровья, разработку базы данных, распространение и внедрение лучших практик. Авторы подчеркивают, что эффективная работа системы перинатальной регионализации обеспечивает оптимальное использование ресурсов, отказ от дублирования функций, снижение затрат при росте эффективности, оптимальное распределение и использование персонала. Важно отслеживать деятельность небольших реанимационных отделений и по возможности объединять или реорганизовывать их. Завершение беременности в сроке гестации менее 31 нед должно осуществляться в организациях третьего уровня, при этом уровень помощи в стационаре рождения имеет огромное влияние на риск смерти. Учреждение третьего уровня следует формировать в организациях, где поток детей с очень низкой массой тела через стационар более 50, а общее количество родов более 2000 в год [29].

Аналогичные проблемы и пути их решения демонстрируют авторы из Южной Кореи, сопоставляя результаты своей работы с данными неонатологов США, Японии и других стран [30, 31]. T. Böhler и соавт. (2011) [32] указывают на необходимость учета и мониторинга числа детей с очень низкой массой тела, проходящих через учреждения разных уровней помощи. На основании ежегодно поступающих сведений о деятельности перинатальных центров проводится работа по оптимизации схемы централизации и регионализации перинатальной помощи. Данные Канадской сети перинатальных клиник (CHN) подтвердили, что большинство родов происходило в учреждениях требуемого уровня помощи. Тем не менее 25% новорожденных гестационного возраста менее 32 нед родились в учреждениях более низкого уровня. Это подчеркивает важность постоянного развития, совершенствования и внедрения не только технологий выхаживания, но и технологий выявления групп перинатального риска и повышения эффективности перинатальной регионализации [33].

Эффективность регионализации обсуждалась во многих работах. J.W. Dudenhausen и соавт. (2006) [34] исследовали частоту рождения новорожденных группы высокого риска вне учреждения третьего уровня. Оказалось, что из всей выборки 38 (2,4%) случаев были классифицированы как «неадекватное место родоразрешения»,

17 из этих случаев расценены как потенциально предотвратимые, поскольку были зафиксированы существенные факторы риска, 5 из 20 случаев с максимальным риском классифицировались как «предотвратимые случаями неадекватной маршрутизации». Таким образом, регионализация перинатальной помощи должна быть усилена путем адекватной оценки антенатальных факторов риска и консультирования беременных женщин при принятии решения об их маршрутизации [34].

M.D. Brantley и соавт. (2017) [35] обсуждают критическую проблему соответствия системы перинатальной регионализации, имеющейся в зоне обслуживания популяции. В октябре 2013 г. в Соединенных Штатах на каждого специалиста по акушерству приходилось 2,5 неонатолога. В 2012 г. было 1,4 ОРИТН третьего и более уровня на каждый акушерский стационар третьего уровня. В целом по стране 87% женщин репродуктивного возраста живут в зоне 50-мильной доступности акушерской и неонатальной службы. Тем не менее, 18% акушерских учреждений, осуществлявших интенсивную терапию беременным, не имели в своем составе блока неонатальной интенсивной терапии, а 20% стационаров, проводивших неонатальную интенсивную терапию, не имели доступной службы акушерской интенсивной терапии в радиусе 10 миль. Кроме того, в 26% отделений акушерской интенсивной терапии отсутствовали специалисты перинатальной медицины в пределах 10 миль от учреждения, а в 4% отделений интенсивной терапии новорожденных не было неонатолога, практикующего в пределах 10 миль. Следовательно, постоянная оценка и коррекция параметров системы перинатальной регионализации является обязательным условием сохранения эффективности системы в целом [35].

Отдельно в литературе суммированы принципы построения и развития эффективной системы перинатальной регионализации, исходящие из приведенных выше аргументов [36, 37]. Научная литература, обсуждаемая в данном обзоре, свидетельствует, что при организации, управлении и оптимизации системы следует придерживаться следующих принципов:

- система оказания перинатальной и неонатальной помощи не является простой суммой включенных в нее учреждений. Это организационная модель, характеризующаяся появлением качественно новых свойств;
- система перинатальной регионализации должна иметь четкие географические границы, закрепление учреждений низкого уровня помощи за территорией обслуживания организаций с высоким уровнем помощи;
- коечная мощность и поток пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела через стационар и отделение реанимации новорожденных

в значительной степени определяют эффективность проводимой интенсивной терапии, заболеваемость, смертность и эффективность системы перинатальной помощи в целом;

– распределение потоков пациентов должно основываться на известных и адекватно оцененных возможностях учреждений, размере коечного фонда, технических, технологических, кадровых ресурсах, транспортной доступности;

– требуется точная классификация учреждений по уровням оказания акушерской и неонатальной помощи, критерии этой классификации должны быть четкими и однозначными;

– требуется проведение оценки перинатального риска у беременной для выбора оптимального по степени тяжести и риска учреждения, при этом известное количество этих пациенток позволяет прогнозировать загруженность тех или иных учреждений перинатальной системы для получения оптимального популяционного эффекта;

– перинатальная и неонатальная регионализация дополняют друг друга, формируя тонкий «фильтр», обеспечивающий перемещение пациента в организацию должного уровня помощи;

– эвакуация новорожденных должна осуществляться в максимально короткие сроки в случае несо-

ответствия уровня учреждения и тяжести состояния ребенка;

– обязательным элементом системы перинатальной регионализации является постоянная оценка доли неадекватной маршрутизации, ее структуры, причин и последствий;

– система перинатальной регионализации не статична и должна подвергаться ревизии и коррекции критериев по результатам аудита эффективности.

Rashidian и соавт. (2014) [38], изучив результаты исследований по вопросам перинатальной регионализации, отметили, что основная проблема этих работ состоит в их ретроспективном характере, дополнительных рисках искажения, связанных с глубокой ретроспективой, и гетерогенности, что затрудняет формирование метаанализа. Несмотря на это, реализация программ перинатальной регионализации сопровождается улучшением перинатальных исходов; их эффективность необходимо оценить путем сбора и анализа надежных доказательных данных из большего числа стран [38]. В связи с этим очевиден дефицит популяционных данных эффективности системы перинатальной и неонатальной регионализации в Российской Федерации. Эти сведения крайне необходимы на этапе становления, развития и совершенствования модели перинатальной помощи в большинстве регионов России.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Amato L., Fusco D., Acampora A., Bontempi K., Rosa A.C., Colais P. et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (5–6 (Suppl 2)): 1–128. DOI: 10.19191/EP17.5-6S2.P001.100
- Committee on Perinatal Health. *Toward Improving the Outcome of Pregnancy: Recommendations for the Regional Development of Maternal and Perinatal Health Services*. White Plains, NY: March of Dimes National Foundation; 1976; 38.
- Chale J.J., Vial M., Brodin M., Colladon B., Lacroix A., Nisand I. et al. Type of birth center and conditions of transfer of neonates under 1500 g or gestational age under 33 weeks. *Arch Pediatr* 1997; 4 (4): 311–319. DOI: 10.1016/s0929-693x(97)86446-9
- Vieux R., Fresson J., Hascoet J.M., Blondel B., Truffert P., Roze J.C. et al. Improving perinatal regionalization by predicting neonatal intensive care requirements of preterm infants: an EPIPAGE-based cohort study. *Pediatrics* 2006; 118 (1): 84–90. DOI: 10.1542/peds.2005-2149
- Bartels D.B., Wypij D., Wenzlaff P., Dammann O., Poets C.F. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117 (6): 2206–2214. DOI: 10.1542/peds.2005-1624
- Bartels D.B., Wenzlaff P., Poets C.F. Obstetrical volume and early neonatal mortality in preterm infants. *Eur J Epidemiol* 2007; 22 (11): 791–798. DOI: 10.1007/s10654-007-9182-6
- Phibbs C.S., Baker L.C., Caughey A.B., Danielsen B., Schmitt S.K., Phibbs R.H. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007; 356 (21): 2165–2175. DOI: 10.1056/NEJMsa065029
- Cifuentes J., Bronstein J., Phibbs C.S., Phibbs R.H., Schmitt S.K., Carlo W.A. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 745–751. DOI: 10.1542/peds.109.5.745
- Watson S.I., Arulampalam W., Petrou S., Marlow N., Morgan A.S., Draper E.S. et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: retrospective population-based cohort study. *BMJ Open* 2014; 4 (7): e004856. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004856
- Yu V.Y., Doyle L.W. Regionalized long-term follow-up. *Semin Neonatol* 2004; 9 (2): 135–144. DOI: 10.1016/j.siny.2003.08.008
- Poets C.F., Bartels D.B., Wallwiener D. Patient volume and facilities measurements as quality indicators of peri- and neonatal care: a review of data from the last 4 years. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004; 208 (6): 220–225. DOI: 10.1055/s-2004-835868
- Obladen M. Minimum patient volume in care for very low birthweight infants: a review of the literature. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211 (3): 110–117. DOI: 10.1055/s-2007-960745
- Alleman B.W., Bell E.F., Li L., Dagle J.M., Smith P.B., Ambalavanan N. et al. Individual and Center-Level Factors Affecting Mortality Among Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2013; 132 (1): e175–184. DOI: 10.1542/peds.2012-3707
- Lasswell S.M., Barfield W.D., Rochat R.W., Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304 (9): 992–1000. DOI: 10.1001/jama.2010.1226

15. Henschel R., Guenther K., Vach W., Bruder I. Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104 (4): F390–F395. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314956
16. Yannakis G., Passarella M., Lorch S. Differential effects of delivery hospital on mortality and morbidity in minority premature and low birth weight neonates. *J Perinatol* 2020; 40 (3): 404–411. DOI: 10.1038/s41372-019-0423-9
17. Jensen E.A., Lorch S.A. Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality. *JAMA Pediatr* 2015; 169 (8): e151906. DOI: 10.1001/jama-pediatrics.2015.1906
18. Wang H., Dong Y., Sun B.; Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases. Admission volume is associated with mortality of neonatal respiratory failure in emerging neonatal intensive care units. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32 (13): 2233–2240. DOI: 10.1080/14767058.2018.1430133
19. Bolbocean C., Wintermark P., Shevell M.I., Oskoui M. Perinatal Regionalization and Implications for Long-Term Health Outcomes in Cerebral Palsy. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 (2): 248–253. DOI: 10.1017/cjn.2015.322
20. Neto M.T. Perinatal care in Portugal: effects of 15 years of a regionalized system. *Acta Paediatr* 2006; 95 (11): 1349–1352. DOI: 10.1080/08035250600615135
21. Tomé T., Guimarães H., Bettencourt A., Peixoto J.C. Neonatal morbi-mortality in very low birth weight in Europe: the Portuguese experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 (Suppl 3): 85–87. DOI: 10.1080/14767050903199288
22. Veit-Sauca B., Boulahtouf H., Mariette J.B., Thevenot P., Gremy M., Ledésert B. et al. Regionalization of perinatal care helps to reduce neonatal mortality and morbidity in very preterm infants and requires updated information for caregivers. *Arch Pediatr* 2008; 15 (6): 1042–1048. DOI: 10.1016/j.arcped.2008.02.011
23. Grytten J., Monkerud L., Skau I., Sørensen R. Regionalization and local hospital closure in Norwegian maternity care – the effect on neonatal and infant mortality. *Health Serv Res* 2014; 49 (4): 1184–1204. DOI: 10.1111/1475-6773.12153
24. Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y., Darlow B.A., Lee S.K., Lui K. Outborns or Inborns: Where Are the Differences? A Comparison Study of Very Preterm Neonatal Intensive Care Unit Infants Cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology* 2016; 109 (1): 76–84. DOI: 10.1159/000441272
25. Kaneko M., Yamashita R., Kai K., Yamada N., Sameshima H., Ikenoue T. Perinatal morbidity and mortality for extremely low-birthweight infants: A population-based study of regionalized maternal and neonatal transport. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41 (7): 1056–1066. DOI: 10.1111/jog.12686
26. Stark A.R. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004; 114 (5): 1341–1347. DOI: 10.1542/peds.2004-1697
27. Papile L.A., Baley J.E., Benitz W., Cummings J., Carlo W.A., Kumar P. et al. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2012; 130 (3): 587–597. DOI: 10.1542/peds.2012-1999
28. Dobrez D., Gerber S., Budetti P. Trends in perinatal regionalization and the role of managed care. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (4): 839–845. DOI: 10.1097/01.AOG.0000232557.84791.3e
29. Staebler S. Regionalized systems of perinatal care: health policy considerations. *Adv Neonatal Care* 2011; 11 (1): 37–42. DOI: 10.1097/ANC.0b013e318206fd5a
30. Chang Y.S. Regionalization of neonatal intensive care in Korea. *Korean J Pediatr* 2011; 54 (12): 481–488. DOI: 10.3346/kjp.2011.54.12.481
31. Chang J.Y., Lee K.S., Hahn W.H., Chung S.H., Choi Y.S., Shim K.S. et al. Decreasing trends of neonatal and infant mortality rates in Korea: compared with Japan, USA, and OECD nations. *J Korean Med Sci* 2011; 26 (9): 1115–1123. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.9.1115
32. Böhrer T., Schaeff B., Waibel B., Mohrmann M. Perinatal Centres in the State of Baden-Württemberg: Effects of Minimum Volume Standards and Quality Assessments by the Medical Service of Statutory Health Insurance (MDK). *Gesundheitswesen* 2012; 74 (2): 87–94. DOI: 10.1055/s-0031-1273758
33. Alidina S., Ardal S., Lee P., Raskin L., Shennan A., Young L.M. Regionalization reigns – but is care being delivered accordingly? An evaluation of perinatal care delivery in a regionalized child health network. *Health Manage Forum* 2006; 19 (2): 22–26. DOI: 10.1016/S0840-4704(10)60819-8
34. Dudenhausen J.W., Locher B., Nolting H.D. Implementation of perinatal regionalization: frequency of high-risk deliveries outside of specialized perinatal care centres. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006; 210 (3): 92–98. DOI: 10.1055/s-2006-941553
35. Brantley M.D., Davis N.L., Goodman D.A., Callaghan W.M., Barfield W.D. Perinatal regionalization: a geospatial view of perinatal critical care, United States, 2010–2013. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216 (2): 185.e1–185.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.011
36. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal – Fetal Medicine, Menard M.K., Kilpatrick S., Saade G., Hollier L.M., Joseph G.F. et al. Levels of maternal care. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (3): 259–271. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.030
37. American Association of Birth Centers; Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses; American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine, Kilpatrick SJ, Menard MK, Zahn CM; Centers for Disease Control and Prevention's, Callaghan WM. Obstetric Care Consensus, Number 9: Levels of Maternal Care: (Replaces Obstetric Care Consensus Number 2, February 2015). *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221 (6): B19–B30. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.046
38. Rashidian A., Omidvari A.H., Vali Y., Mortaz S., Yousefi-Nooraie R., Jafari M. et al. The effectiveness of regionalization of perinatal care services – a systematic review. *Public Health* 2014; 128 (10): 872–885. DOI: 10.1016/j.puhe.2014.08.005

Поступила: 01.02.20

Received on: 2020.02.01

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.

Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исторический обзор

С.Г. Ворсанова^{1,2}, Ю.Б. Юров^{1,2}, В.Ю. Воинова^{1,2}, И.Ю. Юров¹⁻³

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

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

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

Rett syndrome in Russia and abroad: a scientific historical review

S.G. Vorsanova^{1,2}, Yu.B. Yurov^{1,2}, V.Yu. Voinova^{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 Postgraduate Education, Moscow, Russia

В обзоре представлены теоретические, практические и географические аспекты изучения синдрома Ретта и других редких заболеваний по данным последнего VIII Международного конгресса, который был проведен в России, и основных публикаций по синдрому Ретта. Несмотря на то, что с момента проведения конгресса прошло некоторое время, освещенные его участниками проблемы, остаются актуальными в настоящее время и определяют направление современных исследований. Было сформировано представление о молекулярных и клеточных механизмах синдрома Ретта и ряда редких генетических/геномных заболеваний. В статье представлен ряд отечественных разработок, полученных в области изучения синдрома Ретта и других редких заболеваний. Дана информация по редким болезням, ассоциированным с фенотипом, подобным синдрому Ретта, или с мутациями/вариациями числа копий последовательности гена *MECP2*. Выявленные хромосомные (геномные) нарушения/заболевания рассмотрены в контексте редких болезней. Данный подход к анализу результатов по изучению синдрома Ретта является новым в мировой исследовательской практике. Приведенная информация будет полезна специалистам в области редких генетических заболеваний, ученым и клиницистам, изучающим синдром Ретта, а также врачам (педиатрам, генетикам, неврологам, психиатрам), которые наблюдают этих больных в клинической практике.

Ключевые слова: синдром Ретта, ген *MECP2*, хромосома X, микроделеции участка *Xq28*, редкие (орфанные) заболевания, трансляционная медицина.

Для цитирования: Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исторический обзор. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(3): 25–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-25-31

This review presents the theoretical, practical and geographical aspects of Rett syndrome and other rare diseases, according to the data of the last VIII International Congress in Russia, and the main publications on Rett syndrome. The issues highlighted by the participants remain relevant and determine the direction of modern studies. The presentations made at the symposium helped to form a global concept of the molecular and cellular mechanisms of Rett syndrome and a number of rare genetic/genomic diseases. The article presents a number of domestic findings in the field of Rett syndrome and other rare diseases. The authors also present information on rare diseases associated with the Rett-like-phenotype or with mutations/variations of the *MECP2* gene sequence copies. The authors consider the identified chromosomal (genomic) disorders / diseases in the context of rare diseases. This approach to the Rett syndrome studies analysis is quite new in the world research practice. We hope this review to become valuable not only for specialists in the field of rare genetic diseases, but also for the scientists and clinicians studying Rett syndrome and for physicians (pediatricians, geneticists, neurologists, psychiatrists) meeting these patients in their practice.

Key words: Rett syndrome, *MECP2* gene, chromosome X, *Xq28* microdeletions, rare (orphan) diseases, translational medicine.

For citation: Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu. Rett syndrome in Russia and abroad: a scientific historical review. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(3): 25–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-25-31

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ворсанова Светлана Григорьевна — д.б.н., проф., засл. деят. науки РФ, акад. РАЕ, зав. лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. 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

Юров Юрий Борисович — д.б.н., проф., засл. деят. 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.

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики 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: 0000-0001-8491-0228

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Юров Иван Юрьевич — д.б.н., проф. РАН, зав. лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, 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

Согласно К. Hunter – основательнице Международной ассоциации синдрома Ретта (ОММ: 312750) в США, предыдущие 7 международных конгрессов по данному заболеванию прошли в Антверпене (Бельгия), Гетеборге (Швеция), Эдинбурге (Шотландия), Каруизаве (Япония), Хельсинки (Финляндия), Париже (Франция), Новом Орлеане (США). Восьмой конгресс был успешно проведен в Казани – столице республики Татарстан, городе с тысячелетней историей – и собрал ученых, врачей со всего мира, а также семьи девочек с синдромом Ретта (686 участников из 21 страны). Этот конгресс был организован при значительной поддержке российской ассоциации синдрома Ретта (АНО «Ассоциация содействия больным синдромом Ретта» <http://rettsyndrome.ru>), представленной О.В. Тимуца. Международный научно-организационный комитет составили и тем самым обеспечили успех конгресса наиболее известные исследователи синдрома Ретта: А. Clarke (Кардифф, Великобритания), А. Percy (Бирмингем, США), А. Renieri (Сиена, Италия), Е. Smeets (Маастрихт, Нидерланды), Н. Leonard (Перт, Австралия), L. Villard (Марсель, Франция), L. Curfs (Маастрихт, Нидерланды), М. Lotan (Ариэль, Израиль), S. Naidu (Балтимор, США), С.Г. Ворсанова (Москва, Россия), Th. Bertrand (Клермон-Ферран, Франция), Y. Nomura (Токио, Япония), Ю.Б. Юров (Москва, Россия), И.Ю. Юров (Москва, Россия) – председатель научного комитета. Симпозиум по редким заболеваниям был успешно проведен в рамках конгресса; его результаты способствовали дальнейшему развитию исследований редких болезней в России [1].

В данном обзоре мы попытались изложить в историческом контексте теоретические и практические аспекты изучения синдрома Ретта и других редких заболеваний, которые были представлены на этом конгрессе и симпозиуме. Приведенная информация может быть полезна как для тех, кто интересуется отечественными и зарубежными исследованиями и терапией в рамках трансляционной медицины редких генетических заболеваний, так и для ученых и врачей, изучающих синдром Ретта.

Краткая история изучения синдрома Ретта и заболеваний, ассоциированных с геном *MECP2*. В 1966 г. фенотип синдрома Ретта был впервые описан А. Rett [2], детским неврологом из Вены (Австрия). Затем понадобилось 17 лет для того, чтобы В. Hagberg, шведский педиатр и невролог, совместно с J. Aicardi, K. Dias и O. Ramos [3] определили синдром Ретта как отдельную нозологическую единицу и распространенную причину тяжелой умственной отсталости у девочек. Еще через 16 лет были открыты генетические причины синдрома Ретта [4]. Было обнаружено, что мутации гена *MECP2* вызывают большинство случаев классической формы этого синдрома. В настоящее время анализ мутаций гена *MECP2* служит основой молекулярной диагностики

синдрома Ретта. Несмотря на это, установление диагноза все еще основывается на клинико-генетическом анализе с помощью соответствующих диагностических критериев [5]. За последние два десятилетия объем знаний по синдрому Ретта значительно увеличился, сформировалась теоретическая и практическая основа для оказания помощи пациентам с синдромом Ретта и подобным нервным и психическим заболеваниям [6–14]. Клинические особенности этого заболевания исчерпывающе были ранее описаны в литературе [5, 8–10, 14].

С 1999 г. одно из основных направлений изучения синдрома Ретта – молекулярный анализ гена *MECP2*. Данные исследования не только способствовали описанию мутаций гена *MECP2* при синдроме Ретта [15–17], но также позволили обнаружить ряд наследственных нервных и психических заболеваний, вызванных мутациями этого гена [10–14]. Микроделеции гена *MECP2* (микроделеции участка Xq28) связаны с менее выраженными типичными и атипичными формами синдрома Ретта и выявляются относительно часто у детей с синдромом Ретта без точечных мутаций гена *MECP2* [18, 19]. Исследования, проведенные у родителей этих детей, показали, что синдром Ретта и подобные ему фенотипы могут быть следствием вариаций числа копий последовательности ДНК, а также мутаций других генов [20–23]. Таким образом, комплексные молекулярно-генетические исследования синдрома Ретта, включающие анализ широкого спектра геномных нарушений (вариации числа копий последовательности ДНК, генные мутации, геномная/хромосомная нестабильность, хромосомные аномалии), необходимы для его диагностики и понимания молекулярных механизмов возникновения соответствующей патологии головного мозга. Определение корреляций генотипа и фенотипа при данном заболевании – также неотъемлемая часть анализа и ведения пациентов с синдромом Ретта, вызванным мутациями гена *MECP2* [24].

Молекулярные исследования фенотипа синдрома Ретта и заболеваний с подобными клиническими проявлениями выявили несколько десятков генов, связанных с соответствующим симптомокомплексом [25, 26]. Эти гены, вероятно, вовлечены в единый «молекулярный путь» (pathway или генную сеть), нарушения которого приводят к синдрому Ретта и фенотипически подобным заболеваниям. Определение этой генной сети может вызвать прорыв в разработке новых терапевтических стратегий для широкого спектра заболеваний мозга [27]. Суммируя перечисленное, необходимо отметить, что исследования синдрома Ретта могут пролить свет на молекулярные механизмы других редких генетических заболеваний. Этим объясняется то, что научная программа VIII Международного конгресса по синдрому Ретта включала и симпозиум по редким наследственным заболеваниям.

Исследования синдрома Ретта в России. Первые работы, посвященные клиническим, психологическим и генетическим аспектам синдрома Ретта, были опубликованы в 90-х годах XX века [28–31]. В начале 2000-го года появились данные о 57 девочках и 3 мальчиках российской когорты, которые были обследованы с помощью молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов [32]. Затем были опубликованы данные анализа мутации гена *MECP2* в российской когорте пациентов [33]. На Международном конгрессе по синдрому Ретта, проведенном в 2000 г. в Японии (Каруизава), российские специалисты сделали доклады о своих достижениях в изучении данного заболевания, которые получили широкий отклик мировой научной общности [32, 34–39]. К числу таких достижений можно отнести следующие: выявление случаев синдрома Ретта у 2,5% девочек с задержкой психического развития [30]; определение специфичных для синдрома Ретта эпигенетических характеристик (например, нарушение последовательности синхронной репликации локуса хромосомы X у пациенток женского пола с синдромом Ретта как с мутациями, так и без них) [30–32, 38–40]; установление корреляции между генотипом и фенотипом, ассоциированной с влиянием «родительского эффекта» на нарушение процесса инактивации хромосомы X, у российских пациентов с синдромом Ретта [33, 40]; обнаружение вариаций числа копий последовательности ДНК, а также микроделечий участка Xq28 и других локусов хромосом, приводящих к синдрому Ретта или заболеваниям с подобным фенотипом [12–20]; исследование соматического хромосомного мозаицизма, служащего причиной возникновения редких случаев синдрома Ретта у мальчиков [29, 32].

Следует отметить, что изучение синдрома Ретта и мутаций гена *MECP2* долгое время было одним из приоритетных направлений генетических исследований у мальчиков в российской группе пациентов [29, 32, 41]. В настоящее время существует необходимость продолжать такие исследования, чтобы выявить новые генетические заболевания, ассоциированные с мутациями гена *MECP2* или с вариациями числа копий последовательности ДНК хромосомы X [12, 42, 43]. Вероятно, самым удачным примером такого заболевания может служить синдром дупликации гена *MECP2*, фенотип которого коренным образом отличается от фенотипа синдрома Ретта [42, 43]. Недавно были описаны пациенты с синдромом дупликации гена *MECP2* из российской когорты детей с задержкой умственного развития, аутизмом, эпилепсией и врожденными пороками развития [44]. И хотя в настоящее время российская когорта пациентов включает более 400 детей, клиническая/молекулярная диагностика синдрома Ретта все еще не достигла уровня, достаточного для определения частоты возникновения заболевания

во всех регионах России. В связи с этим мы считаем, что Международный конгресс по синдрому Ретта может стать отправной точкой для развития исследований синдрома Ретта по всей Российской Федерации. Как видно из изложенного, в России существует большой научный задел в области изучения синдрома Ретта и условия создания благоприятного общественного климата для успешного проведения научных мероприятий по этому синдрому, а также по другим редким болезням.

Современные научные исследования синдрома Ретта. Современные научные исследования синдрома Ретта были представлены на VIII Всемирном конгрессе. Научная программа конгресса включала пленарное заседание, открытые лекции и научные симпозиумы; одновременно проводились заседания секций. Родители с детьми могли посетить реабилитационные центры, побывать на лекциях, посвященных научным и/или терапевтическим аспектам синдрома Ретта, а также получить консультации отечественных и международных специалистов. На пленарном заседании был сделан обзор по изучению синдрома Ретта в России. Так, представленным данным российская когорта пациентов включала 391 девочку и 3 мальчиков. Большинство девочек были носительницами мутаций гена *MECP2*. При этом из 29% девочек без мутации указанного гена у большинства были обнаружены микроделечии в участке Xq28 (включавшие ген *MECP2*). Данные по «интерактому гена *MECP2*» были представлены в контексте возможных мишеней для лекарственных препаратов и корреляций между генотипом и фенотипом. Были обсуждены подходы системной биологии к изучению синдрома Ретта.

A. Pегсу (Бирмингем, США) [13] осветил историю развития основных исследований данного синдрома начиная с 2003 г., включая российские достижения; Н. Leonard и соавт. (Перт, Австралия) [14] представила четкое объяснение значения баз данных и реестров пациентов для понимания механизмов распространения и развития изучений по синдрому Ретта [1, 13, 14]. Были также продемонстрированы результаты исследований по сравнению степени тяжести симптомов у девочек и женщин с С-концевой делецией гена *MECP2* и симптомов у пациентов – носителей точечной мутации гена *MECP2* и данные по нарушениям дыхания в контексте их взаимосвязи с возрастом пациента и типом мутации. Благодаря результатам, полученным S. Naidu (Балтимор, США), обсуждалась гипотеза о том, что глутаматная токсичность может вызывать эпилепсию у детей с синдромом Ретта. Показано, что у пациентов с синдромом Ретта снижена активность глутаматного рецептора на постсинаптической стадии и не захваченные молекулы глутамата прикрепляются к рецепторам другого типа на экстрасинаптической стадии, тем самым вызывая токсический эффект [1, 26].

Обзор современных терапевтических возможностей при синдроме Ретта был представлен Н. Zoghbi (Хьюстон, США). Одна из предложенных ею идей заключается в возможном повышении уровня экспрессии белка для компенсации потери его эффективности из-за мутаций. В связи с этим видится необходимым поиск белков, активирующих экспрессию гена *MECP2*. Другой подход к терапии заключается в воздействии на типы нейронов разных областей головного мозга, которые могут иметь значение для таргетной терапии эпилептических судорог у детей с этим заболеванием. Третий и, вероятно, наиболее новаторский подход к лечению пациентов с синдромом Ретта — это электрическая глубокая стимуляция нейронов в гипоталамусе. Сравнительно недавние исследования на животных моделях заболевания показали, что наблюдалось достоверное улучшение памяти и поведенческих характеристик после данного воздействия [1, 42]. Высказано предположение о том, что последующие исследования должны быть направлены на определение частоты и продолжительности электростимуляции, а также на проверку гипотезы о продолжительности ее положительного эффекта.

S. Budden (Портленд, США) показала, что боли в желчном пузыре довольно часто возникают у пациентов с синдромом Ретта. В другом исследовании автор отметила, что девочки — носительницы мутаций, приводящих к синдрому Ретта, с ранней гипотонией без сформированных навыков сидения к 2 годам, как правило, не могут в дальнейшем приобрести навык хождения. Ригидность возникает к 5–9 годам; причем первый ее признак — уплотнение в области ахиллова сухожилия. Это может быть связано с возрастающим уровнем дофамина в мозге. Препараты, которые в настоящее время используются для лечения при болезни Паркинсона, могут улучшать состояние и у пациентов с синдромом Ретта. Было также установлено, что приспособления для растяжки рук (локтевые шины) приводят к улучшению навыков стояния и хождения, а также к стимулированию последнего.

E. Smeets (Маастрихт, Нидерланды) представлял проводимый в этом городе проект исследований синдрома. В рамках этого проекта существует требование определять степень незрелости мозга каждого ребенка и «кардиореспираторный фенотип» (сильный, слабый или неспособный дышать самостоятельно). Важно различать эпилептиформные проявления и симптомы заболевания, манифестирующие подобно судорогам, но имеющие другую этиологию. Это отмечается в связи с тем, что такие симптомы, как задержка дыхания, гипервентиляция, эпизоды потери сознания, резкий смех, тремор, расширение зрачка, немигающий взгляд и произвольные движения могут рассматриваться как признаки эпилепсии, хотя таковыми не являются. Отличить эпилептические приступы от неэпилептических возможно с помощью электроэнцефалографии.

L. Curfs (Маастрихт, Нидерланды) представил проект под названием «Разработка клинических рекомендаций по развитию навыков общения при синдроме Ретта», выполнение которого началось во время Европейской конференции по синдрому Ретта в Маастрихте и успешно продолжается [25]. Проект реализуется в Центре экспертизы синдрома Ретта в Нидерландах под руководством G. Townsend и L. Curfs с рабочей группой, включавшей Н. Wandin (Швеция), Th. Bastolotta (США), A. Urbanowicz (Австралия), S.-A. Garrett (Великобритания и Ирландия).

Международный научный симпозиум по редким болезням возглавляли члены научного комитета: С.И. Куцев (Москва, Россия), В.И. Ларионова (Санкт-Петербург, Россия), С.Я. Волгина (Казань, Россия), Th. Liehr (Йена, Германия) и др. Благодаря симпозиуму стало ясно, что изучение синдрома Ретта дает ключ к исследованиям молекулярных и клеточных механизмов ряда других редких генетических/геномных заболеваний. В настоящее время хромосомные (геномные) микроаномалии рассматриваются в контексте редких заболеваний. Такой подход к изучению редких болезней — относительно новый для большинства исследователей и врачей. Было сделано сообщение о том, что небольшое число редких хромосомных болезней, как предполагалось ранее — неизлечимых, довольно успешно лечится. Один из подобных случаев уже опубликован [45]. Следует отметить, что такие подходы к персонализированной терапии генетических заболеваний могут быть успешно реализованы [46], по крайней мере, в случаях синдрома Ретта, ассоциированного с вариациями числа копий последовательности ДНК или с геномными мутациями (за исключением мутаций гена *MECP2*).

В завершении конгресса и симпозиума участники обсудили многочисленные аспекты диагностики синдрома Ретта. Были представлены диагностические протоколы, которые применяются до настоящего времени, в том числе протокол, используемый в России [47]. Заслуживает внимания, что успех диагностики у пациентов, страдающих синдромом Ретта, связанным либо с нарушениями гена *MECP2*, либо с другими формами геномной патологии, в высокой степени зависит от анализа всех баз данных по спектру мутаций гена *MECP2* и фенотипу заболевания. Согласно результатам недавно выполненного исследования электронные онлайн-базы данных могут стать хорошим инструментом для научных исследований и диагностики [48–50].

Обозначенные направления изучения синдрома Ретта на VIII Международном конгрессе в рамках его программы остаются актуальными. Это наглядно демонстрируют работы, опубликованные в 2019 г. [49–52]. В частности, идеи относительно лечения синдрома Ретта частично нашли свое подтверждение во многих нейробиологических и биохимических исследованиях.

мических работах последних 3 лет [49]. Концепция поиска единой генной сети («молекулярный путь», или pathway) фенотипа синдрома Ретта и подобных заболеваний также показала свою состоятельность [50, 51]. Анализ клеточных и молекулярных изменений в нейронах головного мозга, вызванных нарушением гена *MECP2*, по-прежнему является приоритетным направлением изучения синдрома Ретта [52]. Таким образом, можно утверждать, что VIII Международный конгресс по синдрому Ретта, проведенный в России, стал важным и этапным событием в изучении этого тяжелого заболевания.

Заключение

Анализ данных по исследованию синдрома Ретта в России и за рубежом, представленный в научных публикациях и на VIII Международном конгрессе по синдрому Ретта, свидетельствует о том, что изучение этого заболевания является приоритетным направлением современных биомедицинских исследований. Приведенные материалы научной литературы и конгресса подтверждают это. Фактически существует более или менее определенная точка зрения на то, какие необходимы методы диагностики и терапевтические подходы к синдрому Ретта. Таким образом, именно их следует разрабатывать, чтобы эффективно лечить наследственные заболевания, которые ранее считались неизлечимыми. Всесторонние исследования синдрома Ретта внесли значительный вклад в изучение редких нервных и психических заболеваний в целом. Изучение синдрома Ретта, как показывают исследования, пересекается с широким спектром биомедицинских направлений [10, 12, 18, 20, 22, 25, 40–43]. Даже формальный анализ количества статей по синдрому Ретта в наиболее популярных научных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science и т.д.) показывает, что объем исследований по данному заболеванию больше, чем

среднестатистический объем исследований генетических заболеваний подобной этиологии. Несомненно, это результат исключительной и постоянной активности международных ассоциаций по синдрому Ретта, включая ассоциацию России, а также ученых, изучающих данное заболевание. Распространение опыта таких ассоциаций чрезвычайно важно для международного исследовательского и врачебного сообщества по редким болезням. Предполагается, что следующий, IX Международный конгресс по синдрому Ретта, пройдет в Квинсленде (Австралия) в период с 30 сентября по 3 октября 2020 г.

Постскриптум

В завершении данного обзора мы вынуждены с прискорбием сообщить о несвоевременном уходе из жизни профессора Юрия Борисовича Юрова после мужественной борьбы с болезнью. Юрий Борисович был организатором VIII Международного конгресса по синдрому Ретта и симпозиума по редким болезням. Он фактически был одним из самых признанных российских исследователей синдрома Ретта. К сожалению, обзор его многочисленных научных достижений и его жизни, безвозмездно посвященной биомедицинской науке, не был включен, в наиболее популярные научные базы данных в отличие от многих известных ученых, ушедших от нас в последние годы. Таким образом, чтобы исправить эту несправедливость, мы пользуемся возможностью и обращаем внимание широкой аудитории на жизнь и наследие профессора Ю.Б. Юрова – блистательного ученого и необыкновенного человека [53]. Трагедия его потери огромная, но не является единственной причиной публикации этой статьи.

Мы надеемся, что этот обзор будет полезен не только специалистам в области редких генетических заболеваний, но и сообществу ученых и клиницистов, изучающих синдром Ретта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Bertrand T. VIII World Rett Syndrome Congress & Symposium of rare diseases, Kazan, Russia. Mol Cytogenet 2018; 11: 61. DOI: 10.1186/s13039-018-0412-2.
2. Rett A. On an unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood (in German). Wien Med Wochenschr 1966; 116(37): 723–726.
3. Hagberg B., Aicardi J., Dias K. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. Ann Neurol 1983; 14(4): 471–479. DOI: 10.1002/ana.410140412
4. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M., Tran C.Q., Francke U., Zoghbi H.Y. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999; 23(2): 185–188. DOI: 10.1038/13810
5. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N. et al. Consortium RS. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol 2010; 68(6): 944–950. DOI: 10.1002/ana.22124
6. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanen C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in *MECP2*. Hum Mol Genet 2000; 9(16): 2365–2375. DOI: 10.1093/hmg/9.16.2365
7. Van den Veyver I.B., Zoghbi H.Y. Genetic basis of Rett syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8(2): 82–86. DOI: 10.1002/mrdd.10025
8. Huppke P., Held M., Laccone F., Hanefeld F. The spectrum of phenotypes in females with Rett syndrome. Brain and Development 2003; 25(5): 346–351. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00018-4
9. Renieri A., Meloni I., Longo I., Ariani F., Mari F., Pescucci C., Cambi F. Rett syndrome: the complex nature of a monogenic disease. J Mol Med (Berl) 2003; 81(6): 346–354. DOI: 10.1007/s00109-003-0444-9

10. Neul J.L., Zoghbi H.Y. Rett syndrome: a prototypical neurodevelopmental disorder. *Neuroscientist* 2004; 10(2): 118–128. DOI: 10.1177/1073858403260995
11. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *J Pediatr Neurol* 2004; 2(4): 179–190. DOI: 10.1055/s-0035-1557218
12. Villard L. *MECP2* mutations in males. *J Med Genet* 2007; 44(7): 417–423. DOI: 10.1136/jmg.2007.049452
13. Percy A.K. Progress in Rett syndrome: from discovery to clinical trials. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166(11–12): 325–332. DOI: 10.1007/s10354-016-0491-9
14. Leonard H., Cobb S., Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(1): 37–51. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.186
15. Lyst M.J., Bird A. Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat Rev Genet* 2015; 16(5): 261–275. DOI: 10.1038/nrg3897
16. Ip J.P.K., Mellios N., Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(6): 368–382. DOI: 10.1038/s41583-018-0006-3
17. Qiu Z. Deciphering *MECP2*-associated disorders: disrupted circuits and the hope for repair. *Curr Opin Neurobiol* 2018; 48: 30–36. DOI: 10.1016/j.conb.2017.09.004
18. 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. *Mol Cytogenet* 2012; 5(1): 46. DOI: 10.1186/1755-8166-5-46
19. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., Yurov Y.B. Xq28 (*MECP2*) microdeletions are common in mutation negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet* 2013; 6(1): 53. DOI: 10.1186/1755-8166-6-53
20. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А. и др. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (arrayCGH), у девочек без мутаций в гене *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(10): 63–68. [Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A. et al. Subchromosomal microdeletion identified by molecular karyotyping using DNA microarrays (array CGH) in Rett syndrome girls negative for *MECP2* gene mutations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2013; 113(10): 63–68. (in Russ.)]
21. Lopes F., Barbosa M., Ameer A., Soares G., de Sá J., Dias A.I. et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J Med Genet* 2016; 53(3): 190–199. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103568
22. Lucariello M., Vidal E., Vidal S., Saez M., Roa L., Huertas D. et al. Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. *Hum Genet* 2016; 135(12): 1343–1354. DOI: 10.1007/s00439-016-1721-3
23. Sajjan S.A., Jhangiani S.N., Muzny D.M., Gibbs R.A., Lupski J.R., Glaze D.G. et al. Enrichment of mutations in chromatin regulators in people with Rett syndrome lacking mutations in *MECP2*. *Genet Med* 2017; 19(1): 13–19. DOI: 10.1038/gim.2016.42
24. 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
25. Ehrhart F., Sangani N.B., Curfs L.M.G. Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2018; 31(2): 103–108. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000389
26. Srivastava S., Desai S., Cohen J., Smith-Hicks C., Barañano K., Fatemi A., Naidu S. Monogenic disorders that mimic the phenotype of Rett syndrome. *Neurogenetics* 2018; 19(1): 41–47. DOI: 10.1007/s10048-017-0535-3
27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: abioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet* 2014; 7(1): 98. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z
28. Башина В.М., Симашкова Н.В., Горбачевская Н.Л., Кожушко Л.Ф., Якупова Л.П. Клинический и нейрофизиологический аспекты синдрома Ретта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1993; 93(3): 52–56. [Bashina V.M., Simashkova N.V., Gorbachevskaia N.L., Kozhushko L.F., Yakupova L.P. The clinical and neurophysiological aspects of Rett's syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1993; 93(3): 52–56. (in Russ.)]
29. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kazantzeva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome: analysis of 31 cases. *NeuroReport* 1996; 8(1): 187–189.
30. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1999; 99(3): 61–69. [Vorsanova S.G., Ulas V.Y., Demidova I.A., Kravets V.S., Yurov Y.B. Contemporary views on Rett's syndrome: clinical, cytogenetic and molecular studies. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1999; 99(3): 61–69. (in Russ.)]
31. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Улас В.Ю., Соловьев И.В., Кравец В.С., Казанцева Л.З., Юров Ю.Б. Цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика синдрома Ретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998; 98(4): 53–56. [Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kravets V.S., Kazantseva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics of Rett syndrome in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1998; 98(4): 53–56. (in Russ.)]
32. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., Demidova I.A., Sharonin V.O., Kolotii A.D. et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S196–201. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00347-3
33. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Юров Ю.Б., Джовануччи-Узелли М.Л., Демидова И.А., Гианти Л. и др. Клинико-генетические корреляции при синдроме Ретта: изучение российской когорты больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2002; 102(10): 23–29. [Vorsanova S.G., Ulas V.Y., Yurov Y.B., Giovanucci-Uziel M.L., Demidova I.A., Gianti L. et al. Genotype-phenotype correlations in Rett syndrome: the study of Russian cohort of patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2002; 102(10): 23–29. (in Russ.)]
34. Gorbachevskaya N., Bashina V., Gratchev V., Iznak A. Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: clinical and EEG mapping study. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S90–93. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00349-7
35. Gratchev V.V., Bashina V.M., Klushnik T.P., Ulas V.Yu., Gorbachevskaya N.L., Vorsanova S.G. Clinical, neurophysiological and immunological correlations in classical Rett syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S108–112. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00359-X
36. Klushnik T.P., Gratchev V.V., Belichenko P.V. Brain-directed autoantibodies levels in the serum of Rett syndrome patients. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S113–117. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00353-9

37. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Iourov I.Y. Multicolor fluorescent *in situ* hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S186–190. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00363-1
38. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Soloviev I.V. FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S191–195. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00364-3
39. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y. Molecular-cytogenetic investigation of skewed chromosome X inactivation in Rett syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S214–217. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00370-9
40. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю., Виллард Л., Демидова И.А., Жианти Л. и др. Эпигенетические исследования синдрома Ретта как адекватной модели аутистических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; 105(7):4–11. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Y., Villard L., Demidova I.A., Gianti L. et al. Epigenetic study of Rett's syndrome as an adequate model for autistic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2005; 105(7):4–11. (in Russ.)]
41. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Нервные и психические заболевания у мальчиков и мутации в гене-регуляторе *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 104(10): 73–80. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Nervous and mental diseases in boys and mutations in *MECP2* gene. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2004; 104(10): 73–80. (in Russ.)]
42. Lombardi L.M., Baker S.A., Zoghbi H.Y. *MECP2* disorders: from the clinic to the back. *J Clin Invest* 2015; 125(8): 2914–2923. DOI: 10.1172/JCI78167
43. Lim Z., Downs J., Wong K., Ellaway C., Leonard H. Expanding the clinical picture of the *MECP2* duplication syndrome. *Clin Genet* 2017; 91(4): 557–563. DOI: 10.1111/cge.12814
44. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д., Давыдова Ю.И., Демидова И.А. и др. Клинико-генетические характеристики синдрома микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(10): 10–16. [Voinova V.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Davydova Y.I., Demidova I.A. et al. Clinical and genetic characteristics of the X chromosome distal long arm microduplications encompassing the *MECP2* gene. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2015; 115(10):10–16. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201511510110-16
45. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov Y.B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 82. DOI: 10.1186/s13039-015-0185-9
46. Percy A. Rett syndrome: coming to terms with treatment. *Adv Neurosci* 2014; 2014: 345270. DOI: 10.1155/2014/345270
47. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю., Новиков П.В., Юров Ю.Б. Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6(4): 38–42. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Y., Novikov P.V., Yurov Y.B. Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2007; 6(4): 38–42. (in Russ.)]
48. Townend G.S., Ehrhart F., van Kranen H.J., Wilkinson M., Jacobsen A., Roos M. et al. *MECP2* variation in Rett syndrome – An overview of current coverage of genetic and phenotype data within existing databases. *Hum Mutat* 2018; 39(7): 914–924. DOI: 10.1002/humu.23542
49. Gogliotti R.G., Niswender C.M. A coordinated attack: Rett syndrome therapeutic development. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(4): 233–236. DOI: 10.1016/j.tips.2019.02.007
50. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases. *Mol Cytogenet* 2019; 12: 4. DOI: 10.1186/s13039-019-0418-4
51. Miller R.A., Ehrhart F., Eijssen L.M.T., Slinger D.N., Curfs L.M.G., Evelo C.T. et al. Beyond pathway analysis: identification of active subnetworks in Rett syndrome. *Front Genet* 2019; 10: 59. DOI: 10.3389/fgene.2019.00059
52. Banerjee A., Miller M.T., Li K., Sur M., Kaufmann W.E. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain* 2019; 142(2): 239–248. DOI: 10.1093/brain/awy323
53. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. (1951–2017). *Mol Cytogenet* 2018; 11: 36. DOI: 10.1186/s13039-018-0383-3

Поступила: 20.01.20

Received on: 2020.01.20

Благодарности

Мы выражаем благодарность О.С. Куриной, Н.В. Зябловой, М.А. Зеленовой и И.А. Демидовой за их всестороннюю помощь в подготовке этой статьи к публикации.

Источник финансирования:

Работа была поддержана Госзаданием Минздрава России №. АААА-А18-118051590122-7.

Source of financing:

This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment no. АААА-А18-118051590122-7.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Генетические факторы наследственных фенотипов пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская

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

Genetic factors of hereditary phenotypes of vesicoureteral reflux and reflux nephropathy

E.A. Yuryeva, V.V. Dlin, E.S. Vozdvizhenskaya

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

Представлен обзор литературы, посвященный генетически обусловленным пузырно-мочеточниковому рефлюксу и рефлюкс-нефропатии, которые сопровождают определенные фенотипы системных или локальных форм наследственной дисплазии соединительной ткани (синдромы Элерса–Данло, Марфана, Вильямса, вялой кожи). Определена роль мутации генов фибриллярных коллагенов, эластина, трансформирующего фактора роста β_1 , тенасцина, лизилпероксидазы, металлопротеиназ и других компонентов соединительной ткани, а также их возможного сочетания в развитии патологии. Авторы призывают специалистов продолжать исследования генетических мутаций при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и рефлюкс-нефропатии.

Ключевые слова: дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, генетические факторы, синдромы Элерса–Данло, Марфана, Вильямса, вялой кожи (cutis laxa)

Для цитирования: Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Генетические факторы наследственных фенотипов пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 32–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-32-38

The article reviews publications on genetically determined vesicoureteral reflux and reflux nephropathy, accompanying certain phenotypes of systemic or local forms of hereditary connective tissue dysplasia (Ehlers–Danlo, Marfan, Williams syndromes, sluggish skin). The authors determined the role of mutations of the genes of fibrillar collagen, elastin, transforming growth factor β_1 , tenascin, lysyl peroxidase, metalloproteinases and other components of connective tissue, as well as their possible combination in the development of pathology. The authors call the specialists to continue research on genetic mutations in vesicoureteral reflux and reflux nephropathy.

Key words: children, vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, genetic factors, Ehlers–Danlo, Marfan, Williams syndromes, sluggish skin (cutis laxa).

For citation: Yuryeva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S. Genetic factors of hereditary phenotypes of vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 32–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-32-38

Рефлюкс везикоуретрального соустья, пузырно-мочеточниковый рефлюкс — нередкая педиатрическая проблема, частота которой составляет 1% в общей популяции и 30% — у детей с инфекцией мочевых путей [1–5]. Это врожденный или генетически обусловленный дефект мочевых путей с аномальным строением везикоуретрального соустья, выявляемого с помощью цистогрфии. Причиной пузырно-мочеточникового рефлюкса чаще всего является первичный или вто-

ричный дефект устья мочеточника и/или мочевого пузыря. Основной причиной служит первичный дефект везикоуретрального соустья, при котором не происходит его закрытие во время мочеиспускания. Вторичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс обусловлен повышением давления в везикоуретральном соустье и мочеточнике при анатомической обструкции заднего уретрального клапана, а также при функциональной патологии мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь). Оба варианта встречаются как изолировано, так и как часть синдрома САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) [1–3]. Наследственный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, как установлено в настоящее время, обусловлен мутацией одного или нескольких генов, кодирующих внеклеточные белковые компоненты везикоуретрального соустья и других частей мочевыводящих путей. Генетически обусловленный пузырно-мочеточниковый рефлюкс характерен для лиц с наследственной дисплазией соединительной ткани [4, 5].

© Коллектив авторов, 2020

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

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., и.о. директора, рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., биолог лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Структурные компоненты, участвующие в биомеханических функциях везикоуретрального соустья

Везикоуретральное соустье – важная структура в мочевых путях, защищающая верхние мочевые пути с низким давлением от высокого давления в мочевом пузыре, возникающем при мочеиспускании. Везикоуретральное соустье предупреждает ретроградный ток мочи к почке, что обеспечивается закрытием его просвета. Такая функция везикоуретрального соустья обусловлена различными факторами: 1) адекватной длиной дистального (внутрипузырного) отдела мочеточника, в норме составляющего 0,5 см у новорожденных и 1,5–2,5 см у старших детей и у взрослых; 2) участием в «закрытии» не только мышц мочеточника, но и детрузора (сочетанное сдавливающее воздействие); 3) участием внеклеточного микроокружения, действующего синергично с мышечными структурами и участвующего в сокращении устья мочеточника в норме [4, 5]. Аномалии в любом из этих элементов создают высокий риск пузырно-мочеточникового рефлюкса. Однако многочисленные исследования показали, что у 50–65% детей пузырно-мочеточниковый рефлюкс без клинических проявлений претерпевает обратное развитие с возрастом [6, 7].

В тяжелых случаях рефлюкса и рецидивирующего пиелонефрита возникают паренхиматозное перерождение и фиброзное рубцевание почек – рефлюкс-нефропатия. Картина рефлюкс-нефропатии описана Ф. Тохмафшан и соавт. [4] как при врожденных, так и при генетически обусловленных формах пузырно-мочеточникового рефлюкса и нередко наблюдается и без пиелонефрита [4]. Рефлюкс-нефропатия – частая причина хронической почечной недостаточности, наблюдающаяся в 10–15% случаев у детей с необходимостью длительного проведения гемодиализа или трансплантации почек [8].

Гистологически рефлюкс-нефропатия характеризуется интерстициальной инфильтрацией и хроническим воспалением, утолщением тубулярных и канальцевых мембран, атрофией и дилатацией канальцевого эпителия, утолщением интимы и мезангиума вокруг артерий и артериол, фиброзом вокруг гломерул и канальцев [9, 10]. Фиброз связывают с активацией миофибробластов, количество которых увеличивается в связи с переходом в миофибробласты предшественников других клеток в ответ на действие провоспалительных цитокинов (TGF β 1), что служит основой патогенеза ренального и мочеточникового фиброза и стимуляции избыточной продукции компонентов внеклеточного матрикса [9, 10]. В норме соотношение мышечных клеток и внеклеточного матрикса составляет 1:0,3, а при пузырно-мочеточниковом рефлюксе – 1:3 с заменой дегенеративных мышечных волокон

на коллагеновые волокна не только в области везикоуретрального соустья, но и в соседнем с ним детрузоре [11, 12].

Биомеханические свойства компонентов внеклеточного матрикса везикоуретрального соустья

Если мышечные клетки обеспечивают продвижение мочи по мочевыводящим путям, то их участие в функции везикоуретрального соустья во многом дополняется компонентами внеклеточного матрикса [4, 13]. От его специфического состава зависят сократительные способности везикоуретрального соустья в ответ на внутренние и внешние воздействия. Выделяют 3 основные свойства внеклеточного матрикса: 1) сила натяжения, обеспечивающая устойчивость ткани к деформации, перерастяжению и разрыву (это свойство зависит от количества, организации и типа коллагена); 2) податливость (комплаентность) ткани к расширению; 3) способность ткани возвращать оригинальные размеры и форму (сокращение) после воздействия внешних или внутренних сил, что обеспечивается количеством и качеством эластических волокон [11, 12, 14–16].

Из коллагенов всех типов в функции внеклеточного матрикса везикоуретрального соустья и мочевыводящих путей принимают участие в основном коллагены 4 типов: I, II, III и V, кодируемые генами *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*, *COL5A3* [4, 12, 16]. Коллаген I типа входит в состав внеклеточного матрикса органов мочевой системы, а также печени, сухожилий, кожи, артерий, дентина, клапанов сердца, роговицы глаза. Мутация генов коллагена I и II типов обуславливает гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, деформации скелета, зубов, клапанов сердца, патологию глаз, сколиоз. Нарушается расщепление проколлагена в коллаген после секреции предшественника коллагена во внеклеточный матрикс; коллаген II типа содержится во внеклеточном матриксе вместе с коллагеном I типа. Оба коллагена определяют резистентность везикоуретрального соустья к растяжению (сила натяжения) [17, 18]. Коллаген III типа определяет форму и толщину коллагеновых фибрилл, входит в состав внеклеточного матрикса не только везикоуретрального соустья, но и артерий, кожи, паренхиматозных органов. Коллаген III типа образует более тонкие и более растяжимые фибриллы, чем коллаген I типа, и встречается в большем количестве в сосудистых стенках [17–18]. Толстые фибриллы коллагенов I и II типов определяют силу натяжения, а тонкие фибриллы коллагена III типа, имеющие между собой более тесную внутреннюю перекрестную связь, определяют резистентность к гиперрастяжению [19–21]. Коллаген V типа – тонковолокнистый компонент основного вещества сосудистой стенки, регулирует размер и диаметр

коллагеновых фибрилл [17–19]. В составе внеклеточного матрикса везикуоуретрального соустья этот коллаген представлен в меньшем количестве, чем I и II типы [20]. Известно, что мутация генов коллагенов I–V типа приводит к дефициту гидроксипролина в их молекулах. Кроме того, недостаток гидроксипролина может быть обусловлен мутацией гена лизилгидроксилазы (*PLOD1*), обеспечивающей гидроксирование лизина в молекулах коллагена [21, 22]. Это приводит к снижению стабильности коллагеновых волокон, дегенеративным изменениям соединительной ткани из-за нарушения синтеза коллагена и снижения прочности перекрестных связей между фибриллами.

Кроме того, значительную роль в функции клеточных элементов органов мочевой системы играет нефибриллярный коллаген IV типа (ген *COL4A1*), образующий сетчатые «строительные леса» в базальных клеточных мембранах, в том числе базальных гломерулярных мембранах, является уникальным компонентом внеклеточного матрикса большинства клеточных образований (эпителий, эндотелий, миоциты, шванновские клетки, адипоциты) и содержит значительно больше оксипролина, чем другие коллагены. Коллаген IV типа обеспечивает связь молекул внеклеточного матрикса с клетками, а также между компонентами самого матрикса, включая факторы роста, ламинины, протеогликаны, обеспечивает адгезию, миграцию, созревание и регенерацию клеток, заживление ран, иммобилизацию ферментов [22]. Большинство мутаций генов коллагена IV типа обуславливают полисистемные болезни и часто приводят к эмбриональной летальности, синдрому Альпорта, глухоте, почечной недостаточности.

Помимо коллагенов к главным фибриллярным компонентам внеклеточного матрикса везикуоуретрального соустья относятся эластические волокна, образующиеся путем переплетения эластина, составляющего ядро, с микрофибриллами фибулина и фибриллина, входящими в семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса [4, 23]. Образующиеся эластические волокна обеспечивают сохранность оригинальной формы и размеры (сокращение) ткани везикуоуретрального соустья после повторных циклов «раздувания». Это свойство теряется с возрастом [23]. Кроме того, эластические волокна участвуют в адгезии, пролиферации клеток внеклеточного матрикса. Фибриллин играет ключевую роль в регуляции сигнальной системы трансформирующего фактора роста β , а также образует основу для депозиции эластина [23–26]. Образованию и перекрестному связыванию эластина в микрофибриллы фибриллина способствуют члены семейства фибулинов – фибулин-4 и фибулин-5. Белок тропоэластин, кодируемый геном эластина (*ELN*), является фундаментальным компонентом эластина. Вновь трансплантируемые мономеры тропоэластина

секретируются во внеклеточный матрикс, где они, перекрестно связываясь, образуют эластин [4, 24]. Экспрессия гена эластина начинается еще с 17 нед гестации, что способствует своевременному развитию и созреванию тканей, необходимых для эластического «сжатия», экспрессия эластина с возрастом снижается, наблюдается потеря сократительной способности тканей [23].

Процесс накопления коллагена во внеклеточном матриксе регулируется различными факторами, главные из которых – факторы роста, в частности $TGF\beta_1$ (ген *TGFB*) – мощный профиброзирующий цитокин [9, 24, 26], усиливающий избыточную продукцию коллагена, снижающий деградацию внеклеточного матрикса и генерирующий приток фибробластов при прогрессировании фиброза [9, 24–26]. Основными молекулярными компонентами фиброзной ткани служат коллагены I и III типов, продуцируемые фибробластами. $TGF\beta_1$ – член суперсемейства факторов роста β , белок, синтезируемый многими клетками и обладающий многими функциями, включая контроль роста, пролиферацию, дифференцировку клеток и апоптоз [12, 13]. Этот цитокин в норме подавляет воспалительную реакцию и синтез провоспалительных цитокинов, участвует в контроле тонуса сосудов, повышая синтез эндотелина-1 и ренина [27, 28]. Активный $TGF\beta_1$ влияет на функции T- и B-лимфоцитов и клетки миелоидного ряда. Дисрегуляция активности этого цитокина и его сигнального пути может обусловить усиление апоптоза. Вариант полиморфизма Leu/Pro гена *TGFB* приводит к замене в его молекуле лейцина на пролин, что увеличивает риск развития артериальной гипертензии, нефропатии, ретинопатии, бронхиальной астмы. Частота этого нуклеотидного варианта составляет 43–55%, тип наследования – аутосомно-доминантный [27, 28]. Однако $TGF\beta_1$ может оказывать провоспалительное действие на клетки миелоидного ряда (макрофаги, моноциты), функционируя как хемоаттрактант в ответ на некоторые патогены. Действуя на T-лимфоциты, $TGF\beta_1$ может повышать экскрецию провоспалительных цитокинов, особенно в незрелых клетках, а через B-лимфоциты – усиливать апоптоз и снижать пролиферацию, экспрессию образования антител и трансферрина в зрелых и незрелых клетках. Под действием $TGF\beta_1$ может повышаться экспрессия моноцитарных цитокинов – ИЛ1 α , ИЛ1 β и TNF- α и снижаться продукция T-хелперов в макрофагах и моноцитах [4, 24, 27, 28].

Показано, что стимуляция эпителиомезенхимального перехода при прогрессировании фиброза происходит в результате связывания C-конца неактивного $TGF\beta_1$ с тенасцином, который играет большую роль во внеклеточном матриксе [5]. Этот крупный гликопротеин (кодируется геном *TNXB*) включает по крайней мере 5 доменов, каждый из которых имеет сходство с различными функцио-

нальными факторами внеклеточного матрикса: эпителиальным фактором роста (EGF), фибронектином III (FNIII), фибриногенподобным С-концевым глобулярным доменом, отвечающим за тримеризацию тенасцина, сигнальным доменом FNIII, отвечающим за конформационную устойчивость компонентов внеклеточного матрикса к физическим воздействиям [4, 5, 29, 30]. Тенасцин взаимодействует с коллагенами I, III, V, XII–XIV типов через EGF-подобный, FNIII-подобный и фибриноген-подобный домены [31]. Важность этих контактов подчеркивается при мутации гена *TNXB*, ведущей к гиперподвижности суставов, гиперрастяжимости кожи [4, 5]. При этом состоянии коллагеновые фибриллы в ткани некомпактно, неплотно упакованы, расположены отдельно друг от друга, что сочетается со снижением количества и качества эластичных фибрилл, их перегибами и фрагментацией. В таких нарушениях задействованы тропоэластин – основной предшественник эластина, а также С-концевой домен, FNIII-домен и фибриногенглобулярный домены тенасцина [4, 5]. Подчеркивается, что 95% мутаций тенасцина затрагивают домены фибронектина III (FNIII) [5]. Таким образом, тенасцин влияет на обеспечение биомеханических свойств тканей через регуляцию образования и стабильности как коллагеновых, так и эластических фибрилл. В дополнение к сохранению тканевой архитектуры тенасцин играет регулируемую роль в клеточных контактах, «обороте» матрикса, биоактивности $TGF\beta_1$, активируя его латентные формы. Однако тенасцин может проявлять антиадгезивные свойства, оказывать отрицательное действие на активность матричных металлопротеиназ (ген *ADAMTS2*), модулируя «оборот» внеклеточного матрикса, а через EGF и FNIII-домены способствовать пролиферации эндотелиальных клеток [5, 16].

Частое выявление пузырно-мочеточникового рефлюкса у лиц с наследственной дисплазией соединительной ткани, а также крайняя необходимость участия компонентов стенок мочеточника и мочевого пузыря, включая мускулатуру и внеклеточный матрикс везикоуретрального соустья, в антирефлюксном механизме подтверждают, что дефекты этих структур могут обусловить развитие рефлюкса. Изучение мутаций генов компонентов внеклеточного матрикса при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и рефлюкс-нефропатии позволили определить варианты наследственных дисплазий соединительной ткани с высоким риском развития этих болезней (см. таблицу). Как правило, к таким болезням относятся синдромы Элерса–Данло, Марфана, Вильямса, вялой кожи [4, 16]. Не описаны случаи пузырно-мочеточникового рефлюкса при несовершенном остеогенезе, возможно, в связи с недостаточным количеством наблюдений, хотя в генезе этого синдрома участвуют мутации генов коллагена I и II типов.

Синдром Элерса–Данло – группа болезней соединительной ткани с различными гено- и фенотипами, обусловленных мутацией генов, кодирующих коллагеновые белки, ферменты для посттрансляционной модификации проколлагенов, матричные белки и гликозаминогликаны [32–35]. Распространенность легких форм синдрома, проявляющихся незначительными симптомами, неизвестна. Среднетяжелые формы синдрома Элерса–Данло наблюдаются с частотой 1:5 тыс., а тяжелые – с частотой 1:100 тыс. населения. Более чем в 90% случаях выявляются 1–3-й типы синдрома, обусловленные мутацией генов фибриллярных коллагенов (I, II, III, V, IX, XII типов). Наиболее характерно сочетание синдрома Элерса–Данло с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и дивертикулами мочевого пузыря при наличии гетеро- или гомогенной мутации тенасцина, ведущей к генерализованной или локальной гиперподвижности суставов (чаще всего), гиперрастяжимости кожи, поражению сосудов, сердца, глаз, паренхиматозных органов [4, 32, 36]. В ряде случаев описаны рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, энурез, сочетающиеся с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией [4]. По-видимому, при синдроме Элерса–Данло возможна комбинация мутаций генов коллагена с геном тенасцина или с генами других компонентов внеклеточного матрикса [5, 29–31].

Синдром Марфана (частота 1:10 тыс.) – полисистемное заболевание, характеризующееся гиперподвижностью суставов, аномалиями сердечно-сосудистой системы и глаз. Заболевание обусловлено мутацией гена *FBN1*, кодирующего белок фибриллин-1 и изменяющей стабильность этого белка, вызывающей его деградацию, что нарушает образование эластических волокон [9, 37]. Клинические проявления синдрома Марфана с патологией мочевых путей включают дисфункцию мочеиспускания, дивертикулы мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковый рефлюкс [38, 39].

Синдром вялой кожи (*cutis laxa*) – генетически гетерогенная группа редких болезней соединительной ткани (частота 1:400 тыс.), которая характеризуется неэластичностью кожи. Аутосомно-доминантные формы, обусловленные мутацией гена эластина (*ELN*) или фибулина-5 (*FBLN5*), проявляются у взрослых лиц (избыточная кожа, высокий лоб, широкие мочки ушей, поражение сердца, легких и почек) [38]. Аутосомно-рецессивная форма связана с мутацией генов фибулина-4 или -5 и проявляется в раннем детстве тяжелыми нарушениями состояния сердца (аневризма аорты), легких, желудочно-кишечного тракта (дивертикулы кишечника), пупочными и паховыми грыжами, ранним летальным исходом. Дефекты мочевыводящих путей, описанные в большинстве случаев данного синдрома, включают пузырно-мочеточниковый рефлюкс и дивертикулы

Таблица. Наследственные болезни соединительной ткани, характеризующиеся дисфункцией внеклеточного матрикса, патологией мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом [4]

Table. Congenital connective tissue diseases characterized by extracellular matrix dysfunction, urinary tract pathology and vesicoureteral reflux

Синдром	Тип наследования	Ген	Характерные проявления	Поражение МВП
Cutis laxa	АД АР	<i>ELN, FBLN4, FBLN5, ATP6V0A2 ATP7A EFEM2</i>	Вялая неэластичная кожа, аномалии сосудов, ЖКТ, абдоминальные грыжи, пролапс гениталий	Дивертикулы, МП и ПМР
Элерса–Данло	АД АР	<i>ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL5A3 PLOD1, TNXB</i>	Гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность суставов, плохая заживляемость ран, легкое появление синяков, подкожные шрамы, гипотония мышц, псевдоопухоли	ДМП и ПМР
Марфана	АД	<i>FBN1</i>	Высокий рост, непропорциональная длина конечностей и пальцев, деформация передней части груди, вялые суставы, деформация позвоночника, высокое небо, сердечно-сосудистые аномалии (аневризмы)	ДМП, ПМР
Вильямса	АД	<i>ELN</i>	Сердечно-сосудистые аномалии, задержка умственного развития, аномалии суставов, кожи, лица	ДМП, ПМР, стеноз почечной артерии, эктопия, агенезия почки

Примечание. МВП – мочевыводящие пути; МП – мочевого пузыря; ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДМП – дивертикул мочевого пузыря; АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный.

мочевого пузыря. Нарушение структуры фибулина обуславливает образование аномального белка, который не способен обеспечить перекрестные связи в эластических волокнах [38].

Синдром Вильямса (1:10 тыс.) обусловлен делецией специфического региона хромосомы 7, затрагивающей 26–28 генов в зависимости от размера делеции [4, 40, 41]. Крупная делеция включает ген эластина (*ELN*), который отвечает за соединительнотканый и сердечно-сосудистый фенотип синдрома и обуславливает снижение количества эластина на 50% ниже нормы, снижение образования эластических волокон, нарушает сократительную способность всех тканей. Синдром Вильямса характеризуется различной степенью задержки интеллекта, повреждаемостью кожи. Поражение мочевых путей характеризуется дивертикулами мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (в 20 и 7% случаев соответственно) [40, 41].

Заключение

Нормальная функция мочевого тракта нуждается в деликатном балансе сил натяжения и сократительной способности тканей, что обеспечивается качественным и количественным составом коллагеновых и эластических волокон. При генетической или врожденной патологии с нарушением этого баланса возрастает частота дефектов структуры и функции мочевыводящих путей. Так, активация сигнального пути трансформирующего

фактора роста β_2 потенцирует фиброз внеклеточного матрикса с преобладанием сил натяжения (накопление коллагена I типа), в результате чего повышается давление внутри мочеточников, препятствующее току мочи, с нарушением закрытия пузырно-мочеточникового соустья и развитием рефлюкса. С повреждением структуры и дисфункцией мышц мочевого пузыря (гиперрефлекторный мочевого пузырь) повышается риск нарушения градиента давления между мочевым пузырем и везикоуретральным соустьем во время мочеиспускания, что способствует появлению пузырно-мочеточникового рефлюкса. Характерная для классических вариантов синдрома Элерса–Данло гипермобильность суставов может свидетельствовать о снижении сил натяжения и сократительной способности тканей и наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. Мутация гена тенацина – крупного многофункционального гликопротеина внеклеточного матрикса, обуславливает уменьшение как сил натяжения, так и сократительной способности тканей при гипермобильности суставов с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса. По мнению ряда авторов, сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса и дивертикулов мочевого пузыря является результатом наследственной дисплазии соединительной ткани, в связи с чем целесообразны дальнейшие генетические исследования у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams G., Fletcher J.T., Alexander S.I., Craig J.C. Vesico-ureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 847–862. DOI: 10.1681/ASN.2007020245
2. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2015; 385: 371–379. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60383-4
3. Fillion M.L., Watt C.L., Gupta I.R. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 757–766. DOI: 10.1007/s00467-014-2761-3
4. Tokhmafshan F., Brophy P.D., Gradegesin R.A., Gupta I.R. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(4): 565–576. Doi: 10.1007/s00467-016-3386-5
5. Gbadegesin R.A., Brophy P.D., Adeyemo A., Hall G., Gupta I.R., Hains D. et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1313–1322. DOI: 10.1681/ASN.201211
6. Sjoström S., Sillen U., Bachelard M., Hansson S., Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172: 694–698.
7. Arlen A.M., Garcia-Roig M., Weiss A.D., Leong T., Cooper C.S., Kirsch A.J. Vesicoureteral reflux index: 2-institution analysis and validation. *J Urol* 2016; 195(4 Pt 2): 1294–1299. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.094
8. Smellie J.M., Barratt T.M., Chantler C., Gordon I., Prescod N.P., Ransley P.G., Woolf A.S. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329–1333.
9. Duffield J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2014; 124: 2299–2306. DOI: 10.1172/JCI12267
10. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 684–696. DOI: 10.1038/nrneph.2011.149
11. Oswald J., Schwentner C., Brenner E., Deibl M., Fritsch H., Bartsch G., Radmayr C. Extracellular matrix degradation and reduced nerve supply in refluxing ureteral endings. *J Urol* 2004; 172: 1099–1102.
12. Schwentner C., Oswald J., Lunacek A., Pelzer A.E., Fritsch H., Schlenck B. et al. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180: 694–700. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.048
13. Radmayr C., Schwentner C., Lunacek A., Karatzas A., Oswald J. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *TherAdv Urol* 2009; 1: 243–250. DOI: 10.1177/1756287209348985
14. Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289
15. Agostiniani R., Mariotti P. The natural history of vesicoureteral reflux. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(Suppl 1): 2–3. DOI: 10.3109/14767058.2011.607557.
16. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable and Rare Diseases Research* 2019; 8(2): 98–107. Doi: 10.5582/irdr.2019.01064
17. Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 247–257. DOI: 10.1007/s00441-009-0844-4
18. Gelse K., Poschl E., Aigner T. Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 1531–1546.
19. Wenstrup R.J., Florer J.B., Brunskill E.W., Bell S.M., Chervonova I., Birk D.E. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* 2004; 279: 53331–53337.
20. Mouw J.K., Ou G., Weaver V.M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 771–785. DOI: 10.1038/nrm3902
21. Liu X., Wu H., Byrne M., Krane S., Jaenisch R. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1852–1856.
22. Brown K.L., Cummings C.F., Vanacore R.M., Hudson B.G. Building collagen IY smart scaffolds on the outside of cells. *Protein Science* 2017; 26: 2151–2161. DOI: 10.1002/pro.3283
23. Kielty C.M., Sherratt M.J., Shuttleworth C.A. Elastic fibres. *J Cell Sci* 2002; 115: 2817–2828.
24. Rifkin D.B. Latent transforming growth factor-beta (TGF-beta) binding proteins: orchestrators of TGF-beta availability. *J Biol Chem* 2005; 280: 7409–7412.
25. Dillon M.J., Goonasekera C.D. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2377–2383.
26. Schnaper H.W., Hayashida T., Hubchak S.C., Poncelet A.C. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: 243–252.
27. Bottinger E.P. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 309–320. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.009
28. Lopez-Hernandez F.J., Lopez-Novoa J.M. Role of TGF-beta in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 141–154. DOI: 10.1007/s00441-011-1275-6
29. Lethias C., Carisey A., Comte J., Cluzel C., Exposito J.Y. A model of tenascin-X integration within the collagenous network. *FEBS Lett* 2006; 580: 6281–6285. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.10.037
30. Bristow J., Carey W., Egging D., Schalkwijk J. Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet* 2005; 139C: 24–30.
31. Egging D., van den Berkmoortel F., Taylor G., Bristow J., Schalkwijk J. Interactions of human tenascin-X domains with dermal extracellular matrix molecules. *Arch Dermatol Res* 2007; 298: 389–396. DOI: 10.1007/s00403-006-0706-09
32. Schalkwijk J., Zweers M.C., Steijlen P.M., Dean W.B., Taylor G., van Vlijmen I.M. et al. A recessive form of the Ehlers–Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167–1175.
33. Callewaert B., Malfait F., Loeyls B., De Paepe A. Ehlers–Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 165–189. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.005
34. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1–11. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x
35. De Wandele I., Rombaut L., Malfait F., De Backer T., De Paepe A., Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 873–881. DOI: 10.1016/j.ridd.2012.11.018
36. Beiraghdar F., Rostami Z., Panahi Y., Einollahi B., Teimoori M. Vesicourethral reflux in pediatrics with hypermobility syndrome. *Nephrourol Mon* 2013; 5: 924–927. DOI: 10.5812/numonthly.10770
37. Robinson P.N., Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000; 37: 9–25.

38. *Mohamed M., Voet M., Gardeitchik T., Morava E.* Cutis Laxa. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 161–184. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1_11
39. *Al-Hakim W., Goldsmith D.J.* Bilateral popliteal aneurysms complicating adult polycystic kidney disease in a patient with a marfanoid habitus. *Postgrad Med J* 2003; 79: 474–475.
40. *Stromme P., Bjornstad P.G., Ramstad K.* Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269–271.
41. *Pober B.R.* Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 239–252. DOI: 10.1056/NEJMra0903074

Поступила: 14.08.19

Received on: 2019.08.14

Источник финансирования:

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

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

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

Conflict of interest:

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

Анализ взаимосвязей генов *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* у детей с врожденными пороками сердца

А.В. Цепочкина, А.В. Понасенко, А.В. Шабалдин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Analysis of the interconnection of the *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1* genes in children with congenital heart diseases

A.V. Tsepokina, A.V. Ponasenko, A.V. Shabaldin

Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

В статье представлены данные об изучении связей между генами, отвечающими за детоксикацию ксенобиотиков в различные фазы. Материалы и методы. В исследование вошел 131 ребенок с диагнозом врожденного порока сердца и 103 условно здоровых ребенка. Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (real-time-ПЦР) с использованием TaqMan зондов. Анализ межгенных связей проводили в программе MDR v.3.0.2.

Результаты и выводы. Анализ частоты генотипов у детей с врожденным пороком сердца и условно-здоровых доноров не выявил статистически значимых различий. Анализ межгенных взаимодействий позволил впервые разработать пяти-локусную модель, обладающую наибольшими воспроизводимостью, чувствительностью и специфичностью: *GSTP1* rs1793068 – *GSTP1* rs6591256 – *GSTP1* rs1871042 – *CYP1A1* rs1048943 – *CYP1A2* rs762551. Данная модель дала возможность определить ряд протективных и рискованных сочетаний генотипов, связанных с предрасположенностью к развитию врожденных пороков сердца у детей.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, биотрансформация ксенобиотиков, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTP1*.

Для цитирования: Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Шабалдин А.В. Анализ взаимосвязей генов *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* у детей с врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 39–43. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-39-43

The article presents data on the study of gene interconnections between the xenobiotics detoxification genes in various phases. Materials and methods. The study involves 131 children with congenital heart diseases (CHD) and 103 conditionally healthy children. The genotyping was performed by RT-PCR method using TaqMan probes. Intergenic bonds were analyzed via MDR v.3.0.2. Results and conclusion. We discovered no statistically significant differences in the genotype distribution in children with CHD and conditionally healthy donors. The analysis of intergenic interactions helped to develop a five-locus model characterized by the highest reproducibility, sensitivity and specificity: *GSTP1* rs1793068 – *GSTP1* rs6591256 – *GSTP1* rs1871042 – *CYP1A1* rs1048943 – *CYP1A2* rs762551. This model was used to determine a number of protective and risky combinations of congenital heart defects-associated genotypes in children.

Key words: children, congenital heart diseases, xenobiotics biotransformation, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTP1*.

For citation: Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Shabaldin A.V. Analysis of the interconnection of the *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1* genes in children with congenital heart diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 39–43 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-39-43

Врожденные пороки сердца – одна из наиболее распространенных аномалий развития плода, которая встречается с частотой от 4 до 50 случаев на 1000 новорожденных [1]. В настоящее время ученые сошлись во мнении, что врожденный порок сердца – мультифакторное заболевание, обуслов-

ленное комплексом взаимовлияющих факторов как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Экзогенные факторы включают действие тератогенов (галогенизированные водороды, ретиноевая кислота), образ жизни и состояние здоровья матери (инфекционные заболевания, курение, употребление алкоголя) [2]. В качестве эндогенного фактора может выступать генетическая составляющая. Известно, что токсины, обладающие тератогенными свойствами, могут оказывать большое влияние на процесс развития эмбриона, в том числе на кардиогенез [3].

Выведение из организма токсичных веществ в большей степени зависит от активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков. Биотрансформация – процесс, включающий три важные фазы: активация, детоксикация и выведение. Первая фаза обеспечивается ферментами семейства цитохромов P450, алкогольдегидрогеназы, пероксидазы, амидазы, эстеразы и другими, во второй фазе основными ферментами являются глутатион-S-трансфе-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Цепочкина Анна Викторовна – мл. науч. сотр. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4467-8732
e-mail: seroav1991@gmail.com

Понасенко Анастасия Валериевна – к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-3002-2863

Шабалдин Андрей Владимирович – д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8785-7896

650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

разы Т, М и Р [4]. Нарушение любой из фаз процесса биотрансформации ксенобиотиков необратимо ведет к развитию различных патологий, включая невынашивание беременности, рак, врожденные пороки развития и др. [5–9]. В частности, в ряде исследований доказана взаимосвязь генов, участвующих в различных фазах биотрансформации ксенобиотиков, с предрасположенностью к развитию врожденных пороков сердца [10–12].

Цель исследования: изучить взаимодействия генов *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1* у детей с врожденными пороками сердца.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша». Набор группы исследования проводили в период с 2016 по 2018 г. включительно. Критерии включения в группу исследования: наличие установленного диагноза врожденного порока сердца, возраст детей от 1 месяца до 18 лет, отсутствие сопутствующих заболеваний, включая генетические. Критерии исключения: наличие врожденного порока сердца в сочетании с другими заболеваниями, включая генетические, а также отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие установленного диагноза врожденного порока сердца, возраст не старше 18 лет.

Включение в группу исследования осуществляли после подтверждения диагноза врожденного порока сердца с использованием электро- и эхокардиографии на основании данных медицинской документации. В исследование включен 131 ребенок (70 девочек и 61 мальчик) в возрасте от 5 до 8 лет (медиана 6 лет). Фенотипы пороков в данной группе распределились следующим образом: дефект межпредсердной перегородки – у 22 (16,79%) детей, дефект межжелудочковой перегородки – у 34 (25,95%), тетрада Фалло – у 6 (4,58%), открытый артериальный проток – у 20 (15,25%), единый желудочек сердца – у 4 (3,05%), другие виды врожденного порока сердца (транспозиция магистральных сосудов, коарктация аорты, стеноз клапана легочной артерии и др.) – у 45 (34,38%). В группу сравнения были включены 103 условно здоровых ребенка в возрасте от 4 до 8 лет (медиана 5 лет).

У всех участников исследования брали образцы крови на дооперационном этапе из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Veston Dickinson Vacutainer, США). Затем кровь алиquotировали по 700 мкл в пробирки 1,5 мл типа Эппендорф (Axugen, США)

с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при температуре -80°C до начала проведения исследования.

Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен следующими критериями: локализация в генах *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1*, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным NapMap более 5%, предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного SNP в предрасположенности к развитию врожденного порока сердца. Всего отобрано 5 полиморфных вариантов генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени («реал-тайм» ПЦР) с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) по 5 выбранным локусам: *CYP1A1* rs1048943; *CYP1A2* rs762551; *GSTP1* rs6591256, rs1871042, rs1793068 на детектирующем амплификаторе ViiATM 7 RealTime PCR System (Life-Technologies, США).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США), для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди–Вайнберга и поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов – SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Достоверность полученных данных определяли посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%.

Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (№ 16 от 29.09.2016 г). Все родители, чьи дети принимали участие в эксперименте, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов как в исследуемой, так и в контрольной группах, соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфных вариантов rs1048943 гена *CYP1A1*, rs762551 гена *CYP1A2* и rs6591256, rs1871042, rs1793068 гена *GSTP1* в исследуемой и контрольной группах не выявил статистически значимых различий.

Таблица. Модель межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков
Table. Model of interlocus interaction of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes

Модель	Bal Acc Tr	Bal Acc Test	Se	Sp	Cons	Pre
<i>GSTP1</i> rs1793068 – <i>GSTP1</i> rs6591256 – – <i>GSTP1</i> rs1871042 – <i>CYP1A1</i> rs1048943 – – <i>CYP1A2</i> rs762551	0,61	0,54	0,52	0,70	10/10	0,69

Примечание. Bal Acc Tr – тренировочная сбалансированная точность; Bal Acc Test – тестируемая сбалансированная точность; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Cons – повторяемость результата; Pre – точность модели.

В дальнейшем был проведен анализ межгенных взаимодействий при помощи программы MDR v.3.0.2. Данная программа обладает возможностью построения таблиц сопряженности, позволяющих оценивать генотипы высокого риска (темно-серые ячейки) и протективные генотипы (светло-серые ячейки) и их комбинации на основе оценки вклада каждого конкретного генотипа (или их комбинации). Кроме того, метод MDR позволяет оценивать такие параметры моделей, как точность классификации (Acc – отношение верно определенных групп «случай» и «контроль» к общему числу наблюдений), чувствительность модели (Se – доля истинно положительных случаев), специфичность модели (Sp – доля истинно отрицательных случаев), сбалансированная точность ($Bal Acc = [Sp + Se]/2$) и точность модели (число верно классифицированных положительных и отрицательных случаев). В ходе анализа определена пятилокусная модель, обладающая наибольшими воспроизводимостью, чувствительностью и специфичностью: *GSTP1* rs1793068 – *GSTP1* rs6591256 – *GSTP1* rs1871042 – *CYP1A1* rs1048943 – *CYP1A2* rs762551, характеристики которой даны в таблице. Анализ межгенных взаимосвязей позволил выделить ряд протективных и рискованных сочетаний генотипов, представленных на рисунке.

Имеется достаточное количество работ, свидетельствующих о взаимосвязи генов, которые участвуют в процессе биотрансформации ксенобиотиков, с формированием врожденных пороков сердца у детей [10–12]. В нашем исследовании проведен анализ влияния генов различных фаз детоксикации на развитие данной патологии. Известно, что ген *CYP1A1*,

кодирующий фермент 1-й фазы детоксикации ксенобиотиков, играет важную роль в нейтрализации канцерогенов, которые содержатся в табачном дыме. Неоднократные исследования показывают статистически значимые результаты в отношении ассоциаций данного гена с развитием рака легкого, а также других органов [13–15]. Еще один немаловажный фермент 1-й фазы детоксикации – *CYP1A2*, участвующий в метаболизме лекарственных препаратов. Ген этого фермента также ассоциирован с развитием различных патологических состояний, таких как рак молочной железы, аутоиммунный тиреоидит, репродуктивные заболевания [16, 17].

Ряд работ посвящен изучению генов 1-й фазы детоксикации ксенобиотиков и их связи с предрасположенностью к формированию врожденных аномалий у детей. Так, в работе Я.Д. Швецова и соавт. [18] отмечена взаимосвязь гена *CYP1A1* с развитием дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок у детей Краснодарского края. Показано также, что в группе детей с врожденными пороками развития аллель С гена *CYP1A2* встречался чаще, чем у условно-здоровых детей [19]. В работе N. Li и соавт. [20] отмечена взаимосвязь материнских гаплотипов генов *AHR* и *CYP1A2* с риском развития врожденных пороков сердца у детей.

К генам, кодирующим ферменты семейства цитохромов P450, активно принимающих участие во 2-й фазе детоксикации ксенобиотиков, относятся *GSTP1*, *GSTM* и *GSTT*. Получены статистически значимые ассоциации данных генов с предрасположенностью к развитию инфекционного эндокардита [21], заболеваний репродуктивной системы [22],

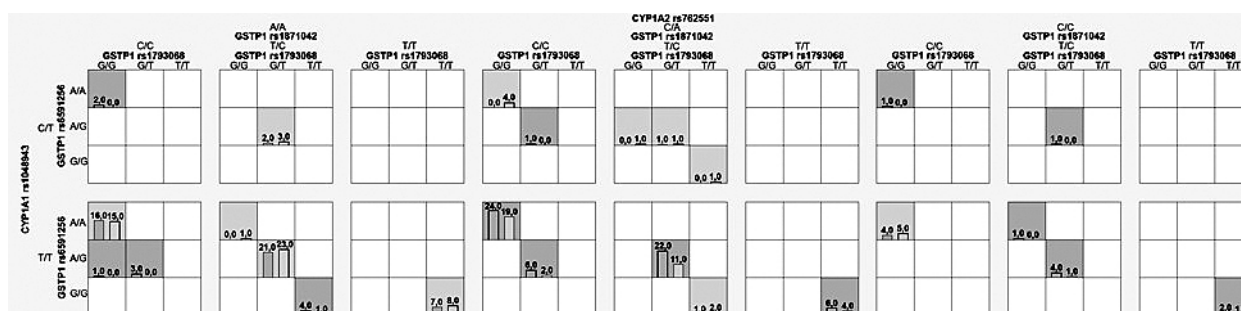


Рисунок. Межгенные взаимодействия исследуемых полиморфных ДНК-локусов.

Темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска; светло-серые – генотипы пониженного риска; белые ячейки – сочетания отсутствуют.

Figur. Gene – gene interaction studied polymorphic DNA loci.

а также врожденных аномалий [23, 24]. Так, показано, что *GSTM1* связан с риском формирования врожденных аномалий у детей, чьи матери контактировали с органическими растворителями [25]. В исследовании М. Cresci и соавт. (2013) [10] не найдено статистически значимых различий при проведении сравнительного анализа частоты генетического варианта *GSTP1* Ile105Val между детьми с пороками сердца и здоровыми. При изучении ассоциаций *GSTP1* Ile105Val с врожденными пороками развития также не обнаружено статистически значимых различий между детьми с данной патологией и условно-здоровыми донорами [26]. Однако стоит отметить, что при сопоставлении частот генотипов *GSTP1* у детей с врожденными пороками развития в курящих семьях с генотипами здоровых детей в некурящих семьях статистически значимые различия установлены. Полученные нами результаты согласуются с данными приведенных исследований, однако необходимо подчеркнуть, что ни в одной

из представленных работ не был проведен анализ межгенных взаимодействий, что было выполнено в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, несмотря на отсутствие взаимосвязей отдельных полиморфных вариантов генов *CYP1A1* rs1048943, *CYP1A2* rs762551, *GSTP1* rs6591256, rs1871042 и rs1793068 с риском формирования врожденных пороков сердца у детей, впервые получены статистически значимые различия при сравнении сочетаний генотипов всех исследуемых генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию пороков сердца. Полученные нами данные внесут вклад в понимание патофизиологических механизмов развития врожденных пороков сердца, а также могут быть использованы для дальнейшей разработки прегравидарной панели оценки риска формирования этих пороков в последующих поколениях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Санерова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(2): 126–133. [Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2017; 16(2): 126–133. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713
2. Bhat M. Genetic counseling after diagnosis of fetal congenital heart disease. *Fetal Echocardiography* 2017; 191.
3. Lynch T.A., Abel D.E. Teratogens and congenital heart disease. *J Diagn Med Sonography* 2015; 31(5): 301–305.
4. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации. Вестник Ивановской медицинской академии 2014; 19(4): 50–58. [Fetisova I.N., Mezinsky S.S., Chasha T.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2014; 19(4): 50–58. (in Russ.)]
5. Chatterjee A., Gupta S. The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. *Cancer letters* 2018; 433: 33–42. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.028.
6. Nasr A.S., Sami R.M., Ibrahim N.Y., Darwish D.O. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Indian J Cancer* 2015; 52(4): 490–495.
7. Dasari S., Gonuguntla S., Ganjayi M.S., Bukke S., Sreenivasulu B., Meriga B. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases: Relevance to neurological disorders. *Pathophysiol* 2018; 25(4): 285–292. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.06.001
8. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D. et al. GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect* 2014; 122(4): 418–424. DOI: 10.1289/ehp.1307459
9. Mashkina E.V., Saraev K.N., Butenko E.V., Volosovtsova G.I., Shkurat T.P. The Association of Early Pregnancy Loss with Polymorphism in Xenobiotics Detoxification Genes. *Am J Appl Sci* 2015; 12(3): 185.
10. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L., Pulignani S., Gianicolo E.A., Botto N. et al. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(11): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.022
11. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L., Pulignani S., Kemeny A., Gianicolo E.A. et al. Maternal environmental exposure, infant GSTP1 polymorphism, and risk of isolated congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(2): 281–285. DOI: 10.1007/s00246-012-0436-z.
12. Li X., Liu Z., Deng Y., Li S., Mu D., Tian X. et al. Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. *Sci Rep* 2015; 5: 14915. DOI: 10.1038/srep14915
13. Wohak L.E., Kraus A.M., Kucab J.E., Stertmann J., Øvrebo S., Seidel A. et al. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons induce CYP1A1 in human cells via a p53-dependent mechanism. *Arch Toxicol* 2016; 90(2): 291–304. DOI: 10.1007/s00204-014-1409-1
14. Janssen B.G., Gyselaers W., Byun H.M., Roels H.A., Cuypers A., Baccarelli A.A. et al. Placental mitochondrial DNA and CYP1A1 gene methylation as molecular signatures for tobacco smoke exposure in pregnant women and the relevance for birth weight. *J Transl Medicine* 2017; 15(1): 5. DOI: 10.1186/s12967-016-1113-4
15. Kalfa N., Gaspari L., Ollivier M., Philibert P., Bergougnoux A., Paris F. et al. Molecular genetics of hypospadias and cryptorchidism recent developments. *Clinical Genet* 2019; 95(1): 122–131. DOI: 10.1111/cge.13432
16. Koda M., Iwasaki M., Yamano Y., Lu X., Katoh T. Correction to: Association between NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 genotypes, heterocyclic aromatic amines, and prostate cancer risk: a case control study in Japan. *Environ Health Prev Med* 2018; 23(1): 30. DOI: 10.1186/s12199-018-0718-z.
17. Nordmark A., Lundgren S., Ask B., Granath F., Rane A. The effect of the CYP1A2* 1F mutation on CYP1A2 inducibility in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(5): 504–510.

18. Швецов Я.Д., Лазарев К.Ю., Бушуева О.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Полоников А.В. Исследование ассоциации полиморфизма 1462V гена CYP1A1 с развитием врожденного дефекта межжелудочковой перегородки сердца в Краснодарском крае. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация 2015; 10(207): 108–112. [Shvecov Ya.D., Lazarev K.Yu., Bushueva O.Yu., Brayko O.P., Golubcov V.I., Polonikov A.V. A study of the association of 1462V polymorphism of the CYP1A1 gene with the development of a congenital defect in the interventricular septum of the heart in the Krasnodar Territory. Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya 2015; 10(207): 108–112 (in Russ.)]
19. Шабалдин А.В., Глушкова О.А., Макаренченко О.С., Симонова Т.А., Крюков П.М., Глушков А.Н. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, родивших детей с врожденными пороками развития. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2007; 86(1): 15–19. [Shabaldin A.V., Glushkova O.A., Makarchenko O.S., Simonova T.A., Kryukov P.M., Glushkov A.N. et al. Polymorphism of xenobiotic biotransformation genes in women who gave birth to children with congenital malformations. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Peditriya. Journal named after G.N. Speransky) 2007; 86(1): 15–19. (in Russ.)]
20. Li N., Mu, Y., Liu, Z., Deng, Y., Guo, Y., Zhang, X. et al. Assessment of interaction between maternal polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and genetic polymorphisms on the risk of congenital heart diseases. Sci Rep 2018; 8(1): 3075. DOI: 10.1038/s41598-018-21380-3
21. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Лыкова О.Ф., Горбатовский Я.А. Полиморфизмы генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и риск развития инфекционного эндокардита. Клиническая медицина 2016; 94(8): 596–601. [Mal'tseva N.V., Laputenko T.A., Gorbatsky Ya.A., Lykova O.F. Polymorphisms of genes-encoding enzymes of the xenobiotic detoxification system and the risk of infectious endocarditis. Klinicheskaya meditsina (Clinical Medicine) 2016; 94(8): 596–601. (in Russ.)]
22. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. Вестник Уральской медицинской академической науки 2013; 2: 106–109. [Kudryavtseva E.V. The Role of Detoxication Genes in the Formation of the Pathology of Reproductive System. Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki 2013; 2: 106–109. (in Russ.)]
23. Gordeeva L.A., Voronina E.N., Sokolova E.A., Ermolenko N.A., Gareeva J.V., Sutulina I.M. et al. Association GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case control study. Prenatal diagnosis 2013; 33(11): 1095–1101.
24. Li X., Liu Z., Deng Y., Li S., Mu D., Tian X. et al. Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. Sci Rep 2015; 5: 14915. DOI: 10.1038/srep14915
25. Garlantézec R., Chevrier C., Coiffec I., Celebi C., Cordier S. Combined effect of prenatal solvent exposure and GSTT1 or GSTM1 polymorphisms in the risk of birth defects. Birth Defects Research Part A: Clin Mol Teratol 2012; 94(6): 481–485. DOI: 10.1002/bdra.23018
26. Шаталина И.В., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Попова О.С., Соколова Е.А., Ермоленко Н.А. и др. Ассоциации курения, материнских полиморфных вариантов генов GST локусов M1 и T1 с предрасположенностью к врожденным порокам развития у ребенка. Медицина в Кузбассе 2014; 3: 56–60. [Shatalina I.V., Gordeeva L.A., Voronina E.N., Popova O.S., Sokolova E.A., Ermolenko N.A. et al. Association of smoking, maternal polymorphic variants of genes GST loci M1 and T1 with a predisposition to congenital malformations in the child. Meditsina v Kuzbasse 2014; 3: 56–60. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.19

Received on: 2019.07.08

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

This work was supported by the comprehensive program of basic scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of the Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 «Pathogenetic substantiation of the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering and genomic predictors».

Conflict of interest:

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

Диагностическая ценность содержания гемоглобина в ретикулоцитах при установлении дефицита железа у доношенных детей первого года жизни

Е.А. Балашова¹, Л.И. Мазур¹, Н.П. Перстенева²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный экономический университет», Самара, Россия

Diagnostic value of reticulocyte hemoglobin equivalent to confirm iron deficiency in full-term infants

E.A. Balashova¹, L.I. Mazur¹, N.P. Persteneva²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara State University of Economics, Samara, Russia

Диагностика железодефицитной анемии в амбулаторной педиатрической практике часто основана только на выявлении снижения уровня гемоглобина, а диагностика латентного дефицита железа в повседневной практике не проводится.

Цель исследования. Оценка диагностической ценности индексов эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах для установления дефицита железа у доношенных детей первого года жизни.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено проспективное когортное диагностическое обследование здоровых доношенных детей в возрасте 6 и 12 мес в детских поликлиниках Самары и Тольятти. Лабораторное обследование включало общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, эритроцитарных индексов и эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He); определение содержания ферритина в сыворотке и С-реактивного белка. Диагностическую ценность количественных показателей определяли по величине AUC (area under the curve). Из анализа исключены дети с анемией без дефицита железа и дети, получавшие препараты железа в течение 1 мес, предшествующего лабораторному обследованию.

Результаты. В анализ включены 207 детей. При диагностике дефицита железа у детей наибольшая AUC обнаружена у показателя Ret-He: 0,747 [0,679; 0,816] в возрасте 6 мес и 0,790 [0,708; 0,871] в 12 мес. При железодефицитной анемии диагностическая ценность Ret-He была выше: AUC 0,826 [0,754; 0,898] в возрасте 6 мес и 0,865 [0,809; 0,920] в 12 мес.

Выводы. Показатель Ret-He продемонстрировал большую диагностическую ценность в скрининге дефицита железа у детей первого года жизни по сравнению с индексами эритроцитов. Диагностическая ценность индексов эритроцитов и Ret-He в отношении железодефицитной анемии выше, чем при железодефицитных состояниях.

Ключевые слова: дети, диагностика, железодефицитная анемия, железодефицит, ретикулоцитарный гемоглобиновый эквивалент, показатели эритроцитов, ферритин.

Для цитирования: Балашова Е.А., Мазур Л.И., Перстенева Н.П. Диагностическая ценность содержания гемоглобина в ретикулоцитах при установлении дефицита железа у доношенных детей первого года жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 44–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-44-52

Diagnostics of Iron deficiency anemia (IDA) in outpatient pediatric practice is often based on decreased hemoglobin level. Latent iron deficiency diagnostic is not a part of current routine practice.

Objective. To study the diagnostic value of red blood cell indices and reticulocyte hemoglobin equivalent in diagnostics of iron deficiency in full-term infants.

Children characteristics and research methods. A prospective cohort study of healthy full-term children aged from 6 to 12 months at the children hospitals of Samara and Tolyatti. The laboratory examination included a general blood test to determine the concentration of hemoglobin, the number of red blood cells, red blood cell indices, and reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He); to determine serum ferritin and C-reactive protein. The AUC (area under the curve) was used to determine the diagnostic value of quantitative indicators. The children with anemia without iron deficiency and children who received iron supplements within 1 month prior to laboratory examination were excluded from the analysis.

Results. The study involved 207 children. When diagnosing iron deficiency in children, the highest AUC was found in Ret-He: 0.747 [0.679; 0.816] in 6-months-old children and 0.790 [0.708; 0.871] in 1-year-old children. The Ret-He diagnostic value was higher in children with iron deficiency: AUC 0.826 [0.754; 0.898] in 6-months-old children and 0.865 [0.809; 0.920] in 1-year-old children.

Conclusion. Ret-He is a better predictor of iron deficiency in children under 1 year as compared to the red blood cell indices. The diagnostic value of red blood cell indices and Ret-He is higher in case of iron deficiency anemia than in case of iron deficiency conditions.

Key words: children, diagnostics, iron deficiency anemia, iron deficiency, reticulocyte hemoglobin equivalent, erythrocyte indices, ferritin.

For citation: Balashova E.A., Mazur L.I., Persteneva N.P. Diagnostic value of reticulocyte hemoglobin equivalent to confirm iron deficiency in full-term infants. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65:(3): 44–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-44-52

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета,
e-mail: mine22@yandex.ru

Мазур Лилия Ильинична – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-4373-0703

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Перстенева Наталья Павловна – к.э.н., доц. кафедры статистики и эконометрики Самарского государственного экономического университета,

ORCID: 0000-0003-3845-5011

443090 Самара, ул. Советской Армии, д. 141

Дефицит железа – одно из наиболее распространенных пищевых дефицитных состояний [1] и основная причина анемии в мире [2]. Существует множество лабораторных методов диагностики данного состояния: начиная от самых доступных, таких как определение уровня гемоглобина и эритроцитарных индексов, до высокотехнологичных – оценки уровня растворимых трансферриновых рецепторов, цинк-протопорфирина, гепсидина. В то же время единственным точным методом установления дефицита железа является костномозговая пункция с окраской полученных сидеробластов берлинской лазурью [3] или выявление повышения абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте [4]. Применение этих методов практически невозможно в повседневной практике. Все остальные маркеры дефицита железа относятся к суррогатным, и, используя каждый из них, необходимо осознавать определенную степень допущения.

ВОЗ рекомендует в качестве метода диагностики дефицита железа определение уровня сывороточного ферритина в сочетании с определением С-реактивного белка, так как оценка сывороточного ферритина может давать ложноотрицательные результаты в условиях воспаления [1, 5]. В амбулаторной педиатрической практике данный способ не нашел широкого распространения [6, 7]: он требует выполнения венепункции и дополнительных затрат на проведение биохимического анализа крови. В результате определение сывороточного ферритина, а также других высокоспецифичных показателей, например насыщения трансферрина железом и уровня растворимых трансферриновых рецепторов, применяются для подтверждения диагноза дефицита железа, но не для массового обследования [8, 9].

В качестве скрининговых методов используются клинические признаки дефицита железа и железодефицитной анемии, определение уровня гемоглобина в крови и эритроцитарных индексов. Среди клинических проявлений наибольшее диагностическое значение придается сидеропеническому синдрому: специфические изменения кожи и ее придатков, слизистых оболочек, гипотония (мышечная и артериальная), изменения обоняния и вкуса [10]. Наличие 4 симптомов и более считается клиническим подтверждением дефицита железа [10]. Однако известно, что даже при железодефицитной анемии доля бессимптомных случаев достигает 70% [11].

Эритроцитарные индексы: средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), коэффициент вариабельности эритроцитов по объему (RDW-CV) – легко доступные и мало затратные скрининговые методы [8, 12]. Их определение, в отличие от биохимических показателей запасов железа, составляет часть общего анализа крови и может проводиться в капиллярной крови [7, 12]. Вместе с тем изменение индексов

(микроцитоз и гипохромия) не строго специфично для железодефицитной анемии: снижение MCV наблюдается при талассемии (в том числе у гетерозигот) и примерно в 50% случаев анемии при хронических заболеваниях [13]. Кроме того, эритроцитарные индексы характеризуют зрелые эритроциты, а значит, снижение MCV и MCH служит поздним маркером дефицита железа [9, 14].

Эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) в отличие от индексов эритроцитов отражает запасы железа в костном мозге, доступного для эритропоэза в последние 48 ч [15]. Целесообразность использования этого показателя для диагностики железодефицитной анемии показана в исследованиях с участием больных, находящихся на программном диализе [16], у взрослых пациентов [17] и подростков [18]. Определение Ret-He может быть полезно с целью мониторинга ответа на терапию препаратами железа [15, 16, 19], а также при прогнозировании развития дефицита железа у детей [20]. По сравнению с MCV и MCH определение Ret-He у подростков обладает большей диагностической точностью при определении дефицита железа [18]. Вместе с тем в некоторых исследованиях преимущества определения Ret-He для диагностики железодефицитной анемии не подтверждены [21]. Более того, было показано, что выявление железодефицитных состояний в условиях клинической практики на основании результатов определения только Ret-He, но не сывороточного ферритина, привело к гипердиагностике [22].

Цель исследования: изучить диагностическую ценность определения индексов эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах для установления дефицита железа у доношенных детей первого года жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование, включавшее здоровых (I–II группа здоровья) доношенных детей от рождения до 12 мес жизни, наблюдавшихся в детских поликлинических отделениях Самарского региона. Отбор детей для участия в исследовании проводили методом сплошной выборки. Подробное описание всех пациентов, включенных в исследование, дано ранее [23]. Дизайн исследования представлен на рисунке.

В данной статье приведены результаты обследования детей, полностью завершивших все этапы исследования. Кроме того, из анализа диагностической ценности индексов эритроцитов и Ret-He дополнительно исключены дети ($n=27$), у которых в возрасте 6 мес была диагностирована анемия без дефицита железа, и дети ($n=4$), получавшие препараты железа в течение 1 мес, предшествующего лабораторному обследованию (в связи с известной лабильностью Ret-He на фоне ферро-

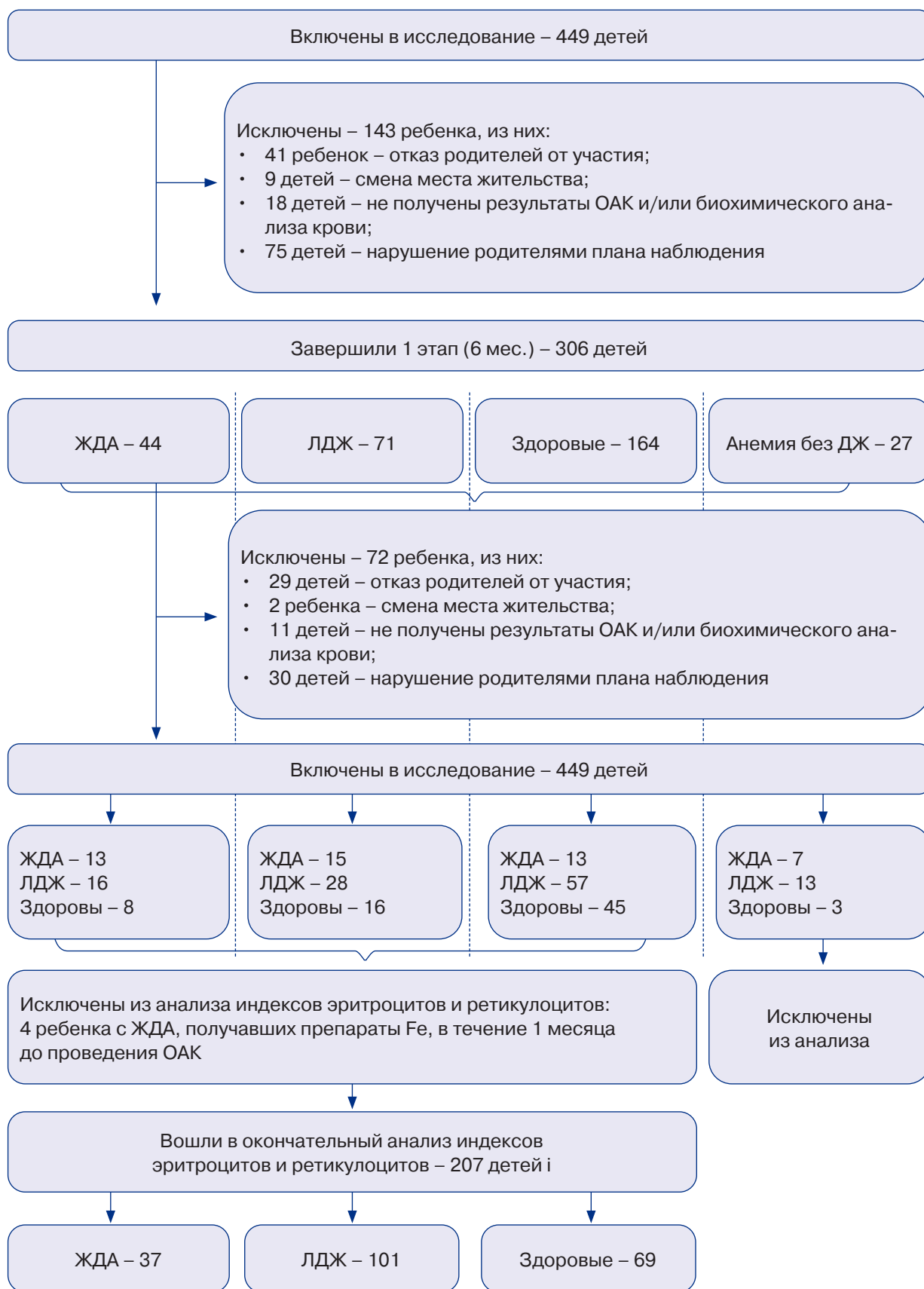


Рисунок. Дизайн исследования.

ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа; ДЖ – дефицит железа; ОАК – общий анализ крови.
Figur. Study design.

терапии) [17]. Всего в анализ включены 207 детей. Сравнение основных гематологических показателей детей, завершивших все этапы исследования и включенных в данный анализ, показало отсутствие статистически значимого влияния исключения отдельных пациентов из выборки (табл. 1).

Исследование проведено на базе 11 детских поликлинических отделений Самары и 3 поликлинических отделений Тольятти в период с октября 2015 г. по август 2018 г. Частные амбулаторные поликлинические центры в исследовании участия не принимали.

Исследование лабораторных показателей, отражающих статус железа в организме, осуществляли у детей в возрасте 6 мес (I этап) и 12 мес (II этап) жизни (допустимый интервал ± 2 нед) в ООО «Профессиональный медицинский центр» (Самара). Образцы венозной крови (2 мл) брали в поликлинике в пробирки Vacuett (Greiner, Австрия). Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex, Япония) с определением концентрации гемоглобина, числа эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH, RDW-CV) и содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He). Для оценки запасов железа в сыворотке крови определяли ферритин методом иммуноферментного анализа и на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus («Roche», Швейцария) с детекцией уровня С-реактивного белка.

У детей в возрасте 6 и 12 мес анемией считали концентрацию гемоглобина < 110 г/л [1], латентный дефицит железа диагностировали при снижении содержания сывороточного ферритина (< 30 нг/мл) и нормальных уровнях гемоглобина [10]. Железодефицитную анемию верифицировали при сочетании низкой концентрации гемоглобина (< 110 г/л) и сывороточного ферритина

(< 30 нг/мл). При снижении концентрации гемоглобина (< 110 г/л) в сочетании с нормальной концентрацией сывороточного ферритина (> 30 нг/мл) констатировали анемию без дефицита железа.

В анализ включены 207 детей (60,9% мальчики). Дети независимо разделены на группы в соответствии с приведенными выше диагностическими критериями: пациенты с железодефицитной анемией, с латентным дефицитом железа и практически здоровые дети с нормальными уровнями гемоглобина и сывороточного ферритина. В возрасте 6 мес детей с железодефицитной анемией было 39, с латентным дефицитом железа – 56, практически здоровых детей – 112; в возрасте 12 мес – 37, 101 и 69 детей соответственно.

Комитет по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ провел этическую экспертизу работы и одобрил проведение данного научного исследования как соответствующего этическим нормам (протокол №155 от 04.02.2015).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием ПО Microsoft Excel, Statistica 10.0 и SPSS 16.0. Данные обрабатывали с применением методов статистики, использующих элементы основного вариационного и многофакторного анализа с достоверностью 95%. Проверку соответствия статистического распределения нормальному проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 . Для множественного сравнения средних значений числовых данных применяли непараметрический аналог ANOVA – критерий Краскела–Уоллиса. В целях оценки различий между двумя независимыми выборками (несвязанные группы) по признаку, измеренному в количественной шкале и имеющему отличное от нормального распределение, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки различий по количест-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови и сывороточного ферритина у детей, завершивших исследование в возрасте 6 мес, и детей, включенных в анализ

Table 1. Comparative characteristics of complete blood count and serum ferritin in children who completed the study at the age of 6 months, and children included in the analysis

Показатель	Дети, завершившие I этап исследования в возрасте 6 мес (n=306)	Дети, включенные в анализ (n=207)	p
RBC, $\cdot 10^{12}$ /л	4,47 \pm 0,45	4,46 \pm 0,45	0,858
Гемоглобин, г/л	116 [110; 123]	116 [111; 123]	0,861
MCV, фл	78,6 [75,0; 82,1]	78,7 [75,0; 82,4]	0,806
MCH, пг	25,9 [24,9; 28,1]	25,8 [24,9; 28,0]	0,875
RDW-CV, %	12,8 [11,9; 13,7]	12,9 [12,0; 13,85]	0,616
Ret-He, пг	26,8 [25,4; 27,8]	27,0 [25,7; 28,0]	0,148
Сывороточный ферритин, нг/мл	50,75 [22,70; 85,85]	44,70 [20,45; 85,85]	0,169

Примечание. RBC (red blood cells) – эритроциты; MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW-CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов; Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах. Для RBC указано среднее значение \pm стандартное отклонение, для других показателей – медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

венному признаку в зависимых выборках (связанные группы) применяли критерий знаковых рангов Вилкоксона. При выявлении взаимосвязи между количественными показателями применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена и Кенделла.

Для количественных показателей (Ret-He, эритроцитарные индексы) определяли пороговые значения, оптимальные для классификации изучаемого события (наличия дефицита железа или железодефицитной анемии). За оптимальную точку разделения (cutoff point) принимали значение показателя, соответствующее максимальному значению индекса Youden (J) [24]. Диагностическую ценность количественных показателей оценивали, используя ROC-анализ, рассчитывая значения AUC (area under the curve, площадь под характеристической кривой) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценка диагностической ценности показателя выполняли в соответствии со следующими критериями: AUC 0,5–0,6 – неудовлетворительная, 0,6–0,7 – средняя, 0,7–0,8 – хорошая, 0,8–0,9 – очень хорошая, 0,9–1 – отличная [25].

Результаты и обсуждение

Анализ диагностической ценности уровня Ret-He и эритроцитарных индексов для выявления дефицита железа проводили путем сравнения групп детей с железодефицитной анемией и латентным дефицитом

железа со здоровыми детьми, а для выявления железодефицитной анемии – сравнением детей с низким уровнем гемоглобина <110 г/л с группой детей с латентным дефицитом железа и группой здоровых.

Мы обнаружили устойчивую прямую корреляцию эритроцитарных индексов, за исключением RDW CV, с концентрацией сывороточного ферритина у детей как в 6, так и в 12 мес (табл. 2). Для Ret-He также выявлена умеренная связь, но более тесная, чем для эритроцитарных индексов, с показателем сывороточного ферритина и в меньшей степени с гемоглобином. В отличие от индексов эритроцитов Ret-He отражает недавний синтез гемоглобина, т.е. запасы в организме доступного для эритропоэза железа в последние 48 ч [15, 17], что, вероятно, объясняет более тесную связь этого параметра с уровнем сывороточного ферритина, а не гемоглобина.

Изучение диагностической ценности эритроцитарных индексов показало, что RDW-CV не обладает достаточной точностью для диагностики дефицита железа. Для показателя Ret-He в соответствии с существующей классификацией диагностическая ценность по AUC была очень хорошей в диагностике железодефицитной анемии и хорошей в диагностике дефицита железа (табл. 3, 4). При сравнении результатов ROC-анализа изучаемых параметров (см. табл. 3, 4) выявлено, что Ret-He обладает наибольшей AUC

Таблица 2. Корреляция исследуемых параметров с уровнями сывороточного ферритина и гемоглобина у здоровых доношенных детей в возрасте в 6 и 12 мес

Table 2. Correlation of the erythrocyte indices and Ret-He with serum ferritin and hemoglobin in healthy full-term children aged 6 and 12 months

Параметр	Уровень сывороточного ферритина		Уровень Hb	
	r_s	p	r_s	p
В 6 мес				
RBC	–0,096	0,169	0,352	<0,001
Гемоглобин	0,385	<0,001	–	–
MCV	0,382	<0,001	0,437	<0,001
MCH	0,406	<0,001	0,428	<0,001
RDW–CV	–0,240	<0,001	–0,175	0,012
Ret-He	0,533	<0,001	0,389	<0,001
В 12 мес				
RBC	–0,053	0,451	0,316	<0,001
Гемоглобин	0,485	<0,001	–	–
MCV	0,435	<0,001	0,384	<0,001
MCH	0,409	<0,001	0,426	<0,001
RDW–CV	–0,162	0,020	–0,113	0,104
Ret-He	0,549	<0,001	0,469	<0,001

Примечание. RBC (red blood cells) – эритроциты; MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW–CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов; Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах; Hb (hemoglobin) – гемоглобин; r_s – коэффициент корреляции Спирмена.

и при диагностике дефицита железа в 6 мес достоверно превосходит все традиционные индексы эритроцитов (для MCH $p=0,018$, для MCV $p=0,011$, для RDW-CV $p=0,001$), а в 12 мес – все, кроме MCV (для MCH $p=0,014$, для MCV $p=0,290$, для RDW-CV $p=0,001$).

Для всех исследуемых параметров была характерна большая точность в диагностике железодефицитной анемии по сравнению с дефицитом железа (с анемией и без нее). Хотя мы обнаружили прямую взаимосвязь Ret-He, MCV, MCH с уровнем сывороточного ферритина (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Кенделла статистически значимы с достоверностью 95%), мы не можем исключить, что повышение диагностической ценности этих параметров при железодефицитной анемии связано

с низким уровнем гемоглобина, а не только с дефицитом железа.

В нашем исследовании, несмотря на наибольшие значения интегрального показателя – индекса Youden, чувствительность Ret-He в диагностике любых форм дефицита железа не превышала 78,9%, а специфичность – 87,2%. Максимальная AUC достигала 0,865. Исследования Ret-He показывают значительный разброс данных. Например, результаты обследования 97 школьников 5–16 лет (10 детей с прелатентным дефицитом железа, 14 – с латентным дефицитом железа, 13 – с железодефицитной анемией, 60 здоровых детей) в Катаре показали, что Ret-He не уступал трансферриновым рецепторам в точности диагностики латентного

Таблица 3. Диагностическая ценность Ret-He и эритроцитарных индексов для установления дефицита железа и железодефицитной анемии у здоровых доношенных детей в возрасте 6 мес

Table 3. Diagnostic value of Ret-He and erythrocyte indices for iron deficiency and IDA in healthy full-term infants aged 6 months

Показатель	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	J	AUC (95% ДИ)	p
Диагностика дефицита железа						
MCV	75,80 фл	66,2	67,6	32,3	0,669 (0,594–0,745)	0,001
MCH	24,15 пг	65,0	60,9	51,7	0,678 (0,605–0,751)	0,001
RDW-CV	12,95%	60,3	60,7	18,1	0,593 (0,514–0,671)	0,022
Ret-He	24,95 пг	69,0	69,1	41,8	0,747 (0,679–0,816)	0,001
Диагностика железодефицитной анемии						
MCV	75,80 фл	81,3	86,4	47,2	0,793 (0,709–0,876)	0,001
MCH	25,15 пг	83,3	87,3	49,2	0,818 (0,740–0,896)	0,001
RDW-CV	14,85%	66,7	81,9	29,9	0,636 (0,523–0,749)	0,001
Ret-He	27,55 пг	78,9	87,2	50,3	0,826 (0,754–0,898)	0,001

Примечание. MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW-CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов; Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах; Se (sensitivity) – чувствительность; Sp (specificity) – специфичность; AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; J – индекс Youden.

Таблица 4. Диагностическая ценность Ret-He и эритроцитарных индексов для установления дефицита железа и железодефицитной анемии у здоровых доношенных детей в возрасте 12 мес

Table 4. Diagnostic value of Ret-He and erythrocyte indices for iron deficiency and IDA in healthy full-term infants aged 6 months

Показатель	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	J	AUC (95% ДИ)	p
Диагностика дефицита железа						
MCV	73,55 фл	83,3	84,1	40,4	0,736 (0,646–0,825)	0,001
MCH	22,75 пг	100,0	84,2	27,0	0,669 (0,569–0,769)	0,001
RDW-CV	12,45%	–	82,1	21,6	0,511 (0,382–0,641)	0,829
Ret-He	24,15 пг	73,3	86,5	48,2	0,790 (0,708–0,871)	0,001
Диагностика железодефицитной анемии						
MCV	76,85 фл	64,1	73,8	41,3	0,745 (0,673–0,816)	0,001
MCH	24,15 пг	61,0	73,5	41,3	0,732 (0,661–0,804)	0,001
RDW-CV	13,25%	33,3	66,7	22,5	0,593 (0,510–0,676)	0,029
Ret-He	26,65 пг	70,3	83,2	58,0	0,865 (0,809–0,920)	0,001

дефицита железа и железодефицитной анемии [26]. В то же время это исследование обнаружило и крайне высокую точность RDW-CV в диагностике всех форм дефицита железа, включая прелатентный, с AUC, приближающейся к идеальной: 0,808 для прелатентного дефицита железа, 0,934 – для латентного дефицита железа и 0,974 – для железодефицитной анемии. Сходные результаты получены в исследовании J. Cai и соавт. [27] на взрослой популяции пациентов с различной патологией системы крови: AUC для содержания гемоглобина в ретикулоцитах составила 0,929 и этот показатель превосходил по диагностической ценности уровень трансферриновых рецепторов.

Вместе с тем в большинстве исследований чувствительность и специфичность имели более скромные значения. По данным А.Е. Mast и соавт. [17], чувствительность Ret-He в диагностике дефицита железа, верифицированного по результатам костномозговой пункции, составила 60,7%, а после исключения пациентов с макроцитозом (MCV >100 фл) повысилась до 73,9%. Исследование Е.Б. Мачневой и соавт. [18] показало для среднего содержания гемоглобина в ретикулоците чувствительность 61,3% и специфичность 82,1% в диагностике железодефицитной анемии у подростков (AUC 0,733). В статье S. Rungngu и соавт. [28] на небольшой выборке пациентов 6–12 лет (у 16 – железодефицитная анемия, у 34 – анемия, не связанная с дефицитом железа) приводятся данные о чувствительности Ret-He 43,8% и специфичности 85,3%.

Полученные в нашем исследовании пороговые значения Ret-Hb в диагностике железодефицитной анемии составили 27,55–26,65 пг и ниже, для диагностики дефицита железа как манифестной, так и скрытой формы – 24,95–24,15 пг. Пороговые значения Ret-He или его аналога – содержания гемоглобина в ретикулоцитах, полученные в других исследованиях, колеблются от 22,4 пг [29] до 32 пг [30]. На выбор оптимального порогового значения влияет распространенность заболевания в популяции. При высокой распространенности использование порогового значения с большей чувствительностью позволит сократить долю ложноотрицательных результатов, тогда как при низкой распространенности большинство положительных результатов будут ложноположительными и можно использовать более низкое пороговое значение. Соответственно в популяции детей младшего возраста, которые составляют группу риска развития дефицита железа, целесообразно использовать более высокое пороговое значение.

Различия в результатах исследований преимущественно связаны с особенностями популяции (возраст, пол, включение в исследование пациентов с талассемией, макроцитозом, хроническим воспалением). Например, авторы одного из немногих исследований, в которых дефицит железа в детской популяции подтвержден данными костномозговой пункции, указы-

вают, что высокая диагностическая ценность Ret-He (AUC 0,894) получена у больных тяжелой анемией, и возможность их экстраполирования на пациентов с легкой анемией или с латентным дефицитом железа не очевидна [29]. Важная особенность заключается в распространенности талассемии в популяции. Хотя некоторые исследования показывают возможность применения Ret-He (особенно в сочетании с эритроцитарными индексами) в дифференциальной диагностике железодефицитной анемии и талассемии [31], диагностическая значимость показателя Ret-He в такой ситуации существенно ограничена [17, 22].

Другая сложность и очевидное ограничение всех исследований дефицита железа, включая наше, заключается в выборе его критериев и метода верификации. В условиях трудности и неэтичности использования костномозговой пункции для подтверждения дефицита железа, особенно у детей, в большинстве случаев используется один из суррогатных маркеров, наиболее часто – концентрация сывороточного ферритина.

Актуальные рекомендации ВОЗ по пороговому значению сывороточного ферритина повторяют экспертное заключение от 1987 г. [32], которое, в свою очередь, основывается на обзоре P.R. Dallman и соавт. (1980) [33]. Согласно результатам обзора уровень сывороточного ферритина ниже 10 или 12 нг/мл в любом возрасте соответствует истощению запасов железа. Эти значения определены в выполненном в 1974 г. оригинальном исследовании, в которое были включены дети от рождения до 15 лет (анемию констатировали при гематокрите <33%, запасы железа определяли у отдельных детей по общей железосвязывающей способности сыворотки). Из всей выборки детей железодефицитная анемия была у 13, уровень сывороточного ферритина у них находился в пределах от 1,5 до 9 нг/мл [34]. В этом обзоре отмечается, что нормальные уровни сывороточного ферритина не исключают наличие дефицита железа.

Единственное современное исследование по оценке диагностической ценности определения уровня сывороточного ферритина по сравнению с «золотым стандартом» проведено F.A. Jonker и соавт. [35]. В исследование включены 87 здоровых детей в возрасте 6–66 мес, у которых во время плановой ортопедической операции взяты образцы костного мозга с последующим окрашиванием на железо. По данным авторов, уровень сывороточного ферритина менее 18 нг/мл может отражать дефицит железа, определенный по результатам пункции, с чувствительностью 73,7% и специфичностью 77,1%. Повышение порогового значения до 30 нг/мл повышает чувствительность до 81,6%, однако характеризуется низкой специфичностью – 37,5% [35]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что 15 нг/мл – специфичное, но малочувствительное пороговое значение, применение которого приведет к пропуску

значительного числа (возможно, почти 50%) пациентов с дефицитом железа [4]. Пороговое значение 30 нг/мл позволяет повысить чувствительность этого показателя в диагностике дефицита железа [17, 36]. Следует учесть, что концентрация сывороточного ферритина значительно снижается при длительно существующем дефиците железа или при выраженном снижении уровня гемоглобина.

В своем исследовании пороговым для диагностики дефицита железа мы выбрали уровень сывороточного ферритина 30 нг/мл. В пользу более высокого порогового значения свидетельствуют результаты повторного обследования 27 детей с анемией без дефицита железа, установленной в возрасте 6 мес. Из 20 детей, обследованных в возрасте 12 мес, у 7 была диагностирована железодефицитная анемия, у 13 – дефицит железа без анемии. Сходные результаты получены в исследовании [34]: только у 30% детей в возрасте от 3 до 60 мес с железодефицитными состояниями (микроцитоз, гипохромия, насыщение

трансферрина железом менее 16%, при железодефицитной анемии – гемоглобин менее 105 г/л) концентрация сывороточного ферритина была ниже 12 нг/мл, а у всех здоровых детей – выше 20 нг/мл.

Заключение

Показатель Ret-He превосходит эритроцитарные индексы в диагностике как латентного дефицита железа, так и железодефицитной анемии. Тем не менее диагностическая ценность Ret-He выше в отношении манифестной формы. Отсутствие выраженных изменений этого показателя в условиях воспаления, а также возможность определения в рамках общего анализа крови делает его полезным инструментом для скрининга дефицита железа в амбулаторных условиях. Значительные и быстрые изменения Ret-He на фоне ферротерапии, с одной стороны, ограничивают его применение при условии начатого лечения, но, с другой стороны, позволяют использовать для контроля за терапией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017. Доступно по: <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemias-tools-prevention-control/en/> Ссылка активна на 21.03.2020
2. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N., Lozano R. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2013; 123: 615–624. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325
3. Goodnough L.T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116: 4754–4761. DOI: 10.1182/blood-2010-05-286260
4. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., La Salle B.D., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl): 1634S–1639S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
5. Dale J.C., Burritt M.F., Zinsmeister A.R. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 802–808.
6. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Дефицит железа у подростков и его коррекция препаратами железа. Эффективная фармакотерапия 2014; 1 (3): 30–36. [Zakharova I.N., Machneva E.B. Iron deficiency and its treatment with iron preparations in adolescents. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 1 (3): 30–36. (in Russ.)]
7. Ullrich C., Wu A., Armsby C., Rieber S., Wingerter S., Brugnara C. et al. Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content. *JAMA* 2005; 294 (8): 924–930. DOI: 10.1001/jama.294.8.924
8. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей. Под ред. А.Г. Румянцев, И.Н. Захаровой. М.: Конти Принт, 2015; 76. [Diagnostics and treatment of iron deficiency anemia in children and adolescents (manual for doctors). A.G. Romyantsev, I.N. Zaharova (eds). Moscow: Konti Print, 2015; 76. (in Russ.)]
9. Румянцев А.Г. Классификация и диагностика анемий у детей. Вопросы современной педиатрии 2011; 10 (1): 94–102. [Romyantsev A.G. Classification and diagnostics of anemia in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10 (1): 94–102. (in Russ.)]
10. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Москва, 2015. Доступно по: <http://nodgo.org> Ссылка активна на 04.09.2019 [Romyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia (in Russ.)] Available from: <http://nodgo.org> Link active on 09/04/2019
11. Joo E.Y., Kim K.Y., Kim D.H., Lee J.E., Kim S.K. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res* 2016; 51 (4): 268–273. DOI: 10.5045/br.2016.51.4.268
12. Pasricha S.-R. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. *Pathology* 2012; 44 (2): 139–147. DOI: 10.1097/PAT.0b013e32834e8291
13. Zaghloul A., Al-Bukhari T.A., Bajuaifer N., Shalaby M., Al-Pakistani H.A., Halawani S.H. et al. Introduction of new formulas and evaluation of the previous red blood cell indices and formulas in the differentiation between beta thalassemia trait and iron deficiency anemia in the Makkah region. *Hematology* 2016; 21 (6): 351–358. DOI: 10.1080/10245332.2015.1133753
14. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004. Доступно по: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/ Ссылка активна на 21.03.2020.
15. Buttarello M., Temporin V., Ceravolo R., Farina G., Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100. *Am J Clin Pathol* 2004; 121 (4): 489–495. DOI: 10.1309/W65295DTUWK7U1HH
16. Buttarello M., Pajola R., Novello E., Rebeschini M., Cantaro S., Oliosi F. et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 2010; 133 (6): 949–954. DOI: 10.1309/AJCPQAX0JFHFS00A

17. Mast A.E., Blinder M.A., Lu Q., Flax S., Dietzen D.J. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99 (4): 1489–1491. DOI: 10.1182/blood.V99.4.1489
18. Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Лазарева С.И. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците – точный показатель дефицита железа у подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (6): 33–38. [Machneva E.B., Zaharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Lazareva S.I. Average content of hemoglobin in reticulocyte – accurate iron deficiency indicator in adolescents. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2015; 94 (6): 33–38. (in Russ.)]
19. Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Васильева Т.М. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12 (6): 692–696. [Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Machneva E.B., Vasilyeva T.M. Reticulocyte Indices in Diagnosis and Control of Effectiveness of Treatment of Iron Deficiency Conditions in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12 (6): 692–696. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i6.1494.
20. Baker R.D., Greer F.R., The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics* 2010; 126 (5): 1040–1050. DOI: 10.1542/peds.2010-2576
21. Karlsson T. Comparative evaluation of the reticulocyte hemoglobin content assay when screening for iron deficiency in elderly anemic patients. *Anemia* 2011; 2011: 925907. DOI: 10.1155/2011/925907
22. Hatoun J., Sobota A., Meyers A. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent to Screen for Iron Deficiency May Be Problematic. *Glob Pediatr Health* 2014; 1: 2333794X14557030. DOI: 10.1177/2333794X14557030
23. Балашова Е.А., Мазур Л.И., Казюкова Т.В. Распространенность железодефицитных состояний у детей первого года жизни в Самарской области. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(4): 240–248. [Balashova E.A., Mazur L.I., Kazukova T.V. Iron deficiency prevalence in children of the first year of life in the Samara region. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2019; 98 (4): 240–248. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-240-248
24. Nakas C.T., Alonzo T.A., Yiannoutsos C.T. Accuracy and cut-off point selection in three-class classification problems using a generalization of the Youden index. *Stat Med* 2010; 29 (28): 2946–2955. DOI: 10.1002/sim.4044
25. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 216. [Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 216. (in Russ.)]
26. Amer A., Abu-Madi M., Dabbagh M.E., Kamal M., Shebl F., Al Marzouqi S. et al. Early Diagnosis of Iron Deficiency in School Children: A Qatari Experience. *J Hematol Thrombo Dis* 2015; 3: 195. DOI: 10.4172/2329-8790.1000195
27. Cai J., Wu M., Ren J., Du Y., Long Z., Li G. et al. Evaluation of the Efficiency of the Reticulocyte Hemoglobin Content on Diagnosis for Iron Deficiency Anemia in Chinese Adults. *Nutrients* 2017; 9 (5): 450. DOI: 10.3390/nu9050450
28. Runggu S.L.P., Wahani A., Mantik M.F. Reticulocyte hemoglobin equivalent for diagnosing iron deficiency anemia in children. *Paediatrica Indonesiana* 2016; 56 (2): 90–94. DOI: 10.14238/pi56.2.2016.90-4
29. Mehta S., Goyal L.K., Kaushik D., Gulati S., Sharma N., Harshvardhan L., Gupta N. Reticulocyte Hemoglobin vis-a-vis Serum Ferritin as a Marker of Bone Marrow Iron Store in Iron Deficiency Anemia. *J Assoc Physicians India* 2016; 64 (11): 38–42.
30. Peerschke E.I., Pessin M.S., Maslak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 2014; 142 (4): 506–512. DOI: 10.1309/AJCPVZ5B0BOYJGN
31. Lian Y., Shi J., Nie N., Huang Z., Shao Y., Zhang J. et al. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) Combined with Red Blood Cell Distribution Width Has a Differentially Diagnostic Value for Thalassemias. *Hemoglobin* 2019; 43 (4–5): 229–235. DOI: 10.1080/03630269.2019.1655440
32. World Health Organization. Preventing and controlling anemia through primary health care: a guide for health administrators and program managers. Geneva: World Health Organization; 1989. Доступно по: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9241542497.pdf
33. Dallman P.R., Siimes M.A., Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86–118. DOI: 10.1093/ajcn/33.1.86
34. Siimees M.A., Addiego J.E., Dallman P.R. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood* 1974; 43: 581–590.
35. Jonker F.A., Boele van Hensbroek M., Leenstra T., Vet R.J., Brabin B.J., Maseko N. et al. Conventional and novel peripheral blood iron markers compared against bone marrow in Malawian children. *J Clin Pathol* 2014; 67: 717–723. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202291
36. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 8–13. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.8

Поступила: 08.09.19

Received on: 2019.09.08

Источник финансирования:

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

Source of financing:

The study was carried out with the financial support of the RFBR and the government of the Samara region in the framework of the scientific project № 17-44-630537\17.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Причины, частота возникновения и возможности устранения диагностических ошибок у новорожденных и детей первого года жизни

О.К. Кирилочев

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

Causes, frequency and avoidance of diagnostic errors in newborns and children of the first year of life

О.К. Kirilochev

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

В статье представлены исследовательские методы для выявления частоты диагностических ошибок.

Цель исследования: на основании сопоставления клинического и патологоанатомического диагнозов определить частоту возникновения, причины и возможности устранения диагностических ошибок при инфекционной патологии, специфичной для перинатального периода. Изучены 234 случая летальных исходов в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных за 2006–2018 гг. При постановке клинического диагноза ошибки встречались в 18,3% случаев. Наиболее часто (53,4%) ошибки диагностики связаны с нераспознанными инфекционными болезнями, специфичными для перинатального периода. Показано, что в 65% случаев правильная прижизненная диагностика была невозможна по объективным причинам. Объективные причины ошибок были в основном вызваны трудностями диагностики заболевания из-за отсутствия характерных клинических данных или атипичностью течения. Почти у каждого третьего умершего пациента диагностические ошибки были обусловлены субъективными причинами и связаны с диагностикой врожденной цитомегаловирусной инфекции и неонатального сепсиса. Субъективные причины ошибок чаще были вызваны так называемым добросовестным заблуждением врача вследствие недостатка знаний, умений, опыта. В силу того, что ошибка суждения была наиболее частой причиной ошибочной диагностики, необходимо улучшение когнитивного состояния клиницистов. По результатам аудита были предложены дополнительные диагностические подходы в отношении некоторых заболеваний. Возможно, одним из способов уменьшения числа ошибок является совершенствование образовательных инициатив для врачей.

Ключевые слова: педиатрия, новорожденные, диагностические ошибки.

Для цитирования: Кирилочев О.К. Причины, частота возникновения и возможности устранения диагностических ошибок у новорожденных и детей первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 53–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-53-60

The article presents research methods to detect the frequency of diagnostic errors.

Objective: to compare clinical and pathological diagnoses in order to determine the frequency, causes and ways of avoiding diagnostic errors in children with infectious pathology specific to the perinatal period. The authors studied 234 death cases in the intensive care unit for newborns in 2006–2018, and they found diagnostic errors in 18,3% of cases. 53,4% of the diagnostic errors were associated with unrecognized infectious diseases specific to the perinatal period. The authors found that the correct intravital diagnosis was impossible for objective reasons in 65% of cases. Those objective reasons were mainly caused by diagnostic difficulties due to the lack of characteristic clinical data or the atypical course. Almost in every third patient the diagnostic errors were caused by subjective reasons and were associated with the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and neonatal sepsis. The subjective errors were often caused by the so-called doctor's bona fide delusion due to a lack of knowledge, skills, experience. As the judgment error was the most common reason for misdiagnosis we need to improve the clinicians' cognitive condition. Based on the audit results, the authors proposed the additional diagnostic approaches for certain diseases. One way to reduce errors is to improve educational initiatives for doctors.

Key words: pediatrics, newborns, diagnostic errors.

For citation: Kirilochev O.K. Causes, frequency and avoidance of diagnostic errors in newborns and children of the first year of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 53–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-53-60

Профессиональная деятельность врача зависит от многих факторов, одним из которых является качество мышления, связанного с правильной диагностикой заболеваний. Ошибки при постановке клинического диагноза у новорожденных и детей первого года жизни могут возникать на различных этапах диагностического процесса: интерпретации

жалоб матери, сборе анамнеза жизни и заболевания, физикального осмотра, трактовке лабораторных и инструментальных методов исследования. Ошибочная прижизненная диагностика у детей может привести не только к неправильному лечению, но и к летальному исходу. Выявление и поиск причин диагностических ошибок — один из ключевых моментов в улучшении качества оказания медицинской помощи детям. Систематическая оценка частоты и выявление причин ошибок клинической диагностики в любом случае более конструктивный процесс, чем порицание, назидание или отсылка к

© О.К. Кирилочев, 2020

Адрес для корреспонденции: Кирилочев Олег Константинович — д.м.н., доц., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2821-78961

e-mail: kirilochevoleg@gmail.com

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(3)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(3)

положительным примерам, а основная цель которого – поиск путей предупреждения этих ошибок.

Выявление частоты и причин ошибок клинической диагностики имеет большое значение для уточнения вероятности и степени причинения вреда пациенту [1]. Фундаментальный принцип повышения качества диагностики состоит в том, что «вы не можете исправить то, что не измеряете» [2]. Действия, направленные на устранение ошибок клинической диагностики, должны начинаться с их выявления, анализа причин и способов устранения. В 2013 г. M.L. Graber [2] систематизировал имеющиеся в настоящее время исследовательские методы (инструменты), предназначенные для выявления частоты диагностических ошибок в повседневной практике врача. В частности, предлагаются следующие методы: патологоанатомические вскрытия; опросы пациентов и больных; «стандартизированные пациенты»; вторые отзывы; диагностическое тестирование; обзоры клинических случаев (перекрестные исследования по симптомам, заболеваниям или состояниям); добровольные отчеты. Из предложенных инструментов для изучения и оценки (аудита) ошибок клинической диагностики каждый имеет свои преимущества и недостатки с позиции их значения для выявления частоты диагностических ошибок.

Один из методов поиска диагностических ошибок – патологоанатомические вскрытия, которые выявляют диагностические расхождения в 10–20% случаев [3]. Чаще всего результаты, полученные на секции, считаются «золотым стандартом» точности диагноза. Нам представляется, что этот метод аудита один из самых объективных. Хотя и известны ситуации, когда связь между клиническим диагнозом и результатами вскрытия остается неясной и только тщательный клинико-патоморфологический анализ с участием различных специалистов может помочь в установлении правильного диагноза.

Перспективным выглядит исследовательский подход для поиска ошибок клинической диагностики, основанный на опросе пациентов [4–6] и врачей. По-видимому, аудит диагностических ошибок на основе опроса пациентов будет носить субъективный и несколько дилетантский характер. Опросы, проводимые среди врачей, показывают, что примерно 50% респондентов указывают на то, что они совершают хотя бы одну диагностическую ошибку в месяц [7]. Представляет интерес один из опросов педиатров, в котором более 50% из них сообщили, что совершали диагностическую ошибку хотя бы один или два раза в месяц [8].

Для выявления причины и частоты диагностических ошибок может использоваться так называемый метод стандартизированных пациентов. Суть метода заключается в использовании настоящих или смоделированных пациентов с классическими проявлениями заболевания. Эти пациенты анонимно отправ-

лялись в условия практического здравоохранения, где врачи должны им поставить правильный диагноз. В одном из исследований с помощью этого метода показано, что врачи амбулаторного звена допускали ошибки клинической диагностики в 13% случаев у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ревматоидным артритом [9]. Использование метода «стандартизированных пациентов» видится в большей степени на этапах обучения специалистов, а не в клинической практике. В целом следует отметить, что ошибки клинической диагностики чаще всего допускаются при оказании первичной медицинской помощи в амбулаторных условиях у взрослых пациентов и детей [10–12].

Еще одним из методов для выявления диагностических ошибок является метод вторых отзывов. Этот инструмент относится к протоколам исследований в области визуальных (радиологических) или некоторых других методов. Обычно при применении этого метода для определения диагностических ошибок второй специалист анализирует те же результаты исследования после первого врача. Например, в случаях диагностики сложных или заведомо неясных заболеваний после интерпретации результатов исследования первым патологоанатомом тот же материал биопсии или цитологический образец исследует другой патологоанатом. По некоторым данным, этот метод аудита один из объективных и может существенно увеличить вероятность обнаружения диагностических ошибок, которые составляют от 10 до 50% случаев [13–16].

Метод диагностического тестирования может использоваться для выявления ошибок в клинической лабораторной практике. В настоящее время в лабораторной практике диагностические ошибки редко возникают в результате ошибки непосредственно в самом тесте. Ошибки чаще связаны с нарушениями в пре- и постаналитической фазе исследования [17]. Проблемы на этих этапах обычно объясняются необоснованными назначениями врача лабораторного теста или неправильной интерпретацией анализа. По некоторым данным, лабораторные результаты вводят в заблуждение при диагностике заболеваний в 2–4% случаев [2].

К исследовательским методам распознавания диагностических ошибок относятся обзоры клинических случаев. Известно, что многие специфические симптомы и состояния изучаются и впоследствии описываются в ретроспективных обзорах клинических случаев. Например, в одном из представленных исследований показано, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, средняя задержка в постановке правильного диагноза составила более 3 лет, при этом у них отмечалось до 7 визитов в клинику [18]. Основной проблемой при использовании клинических обзоров для поиска диагностических ошибок остается то, что они базируются на медицинской докумен-

тации, в которой обычно отсутствует мысли врача о дифференциальном диагнозе.

Добровольные отчеты как система оповещения об ошибках клинической диагностики в настоящее время внедряются в некоторых зарубежных медицинских организациях. Следовало бы ожидать, что это поможет выявлять диагностические ошибки, однако наблюдается нежелание врачей привлекать внимание к собственным ошибкам и провоцировать иски о халатности, несмотря на заверения об анонимности исследования [2]. Поэтому этот метод аудита диагностических ошибок обладает низким уровнем объективности.

Цель исследования: на основании сопоставления клинического и патологоанатомического диагнозов определить частоту возникновения, причины и возможности устранения ошибок клинической диагностики инфекционной патологии, специфичной для перинатального периода.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели были проанализированы медицинские карты умерших пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для новорожденных, их протоколы патологоанатомических вскрытий и протоколы комиссий по изучению летальных исходов. ОРИТ, в котором проходило исследование, входит в состав учреждения третьего уровня оказания медицинской помощи новорожденным, находящимся в критическом состоянии, детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении или требующим хирургической помощи (Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой). Была осуществлена выборка перечисленной документации за 13 лет (2006–2018 гг.). Всего изучено 234 летальных исхода.

В ОРИТ поступали пациенты только в периоде новорожденности (от 0 до 28 сут жизни), где им проводилась интенсивная терапия до стабилизации состояния. Этим объясняются большая длительность пребывания и летальный исход у некоторых пациентов в постнеонатальном периоде.

При трактовке расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов во внимание принимали только сопоставления (сличения) рубрик «основное заболевание», или так называемая первоначальная причина смерти. При этом учитывали заключительный клинический диагноз, который был вынесен на титульный лист медицинской карты стационарного больного. У детей периода новорожденности в качестве основного заболевания нередко трудно выделить одну нозологическую единицу, поэтому часто используется формулировка – «комбинированное основное заболевание из двух конкурирующих». Причины расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов делятся на объективные и субъективные [19]. К объективным

причинам ошибочной диагностики относятся кратковременность пребывания пациента в стационаре, трудности диагностики заболевания, тяжесть состояния пациента. Субъективные причины ошибочной диагностики: недостаточное обследование больного, неправильная трактовка клинических и параклинических данных (ошибка суждения), гипердиагностика основного заболевания или его смертельного осложнения, диагностические ошибки врачей консультантов и др. Субъективные причины ошибочной клинической диагностики практически всегда связаны с дефектом диагностического процесса в лечебном учреждении.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было выявлено расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов в 43 (18,3%) случаях. Эта частота возникновения диагностических ошибок практически идентична таковой, приведенной в литературе [3]. Ошибочная прижизненная диагностика встречалась у 14 пациентов, родившихся от срочных родов, и у 29 недоношенных детей. Масса тела при рождении у доношенных была $3038,6 \pm 364$ г, у недоношенных – 1290 ± 555 г.

У 32 пациентов летальный исход был зафиксирован в неонатальном периоде на $13,9 \pm 6,9$ -е сутки жизни. В 11 случаях смерть произошла в постнеонатальном периоде на 55 ± 27 -е сутки жизни. Следует отметить, что в 5 случаях отмечалась досуточная летальность (пациенты находились в стационаре соответственно в течение 1 ч 5 мин; 2 ч 3 мин; 2 ч 50 мин; 7 ч 55 мин; 23 ч 50 мин). В случаях досуточной летальности 3 пациента поступили из дома, 2 – из родильного дома. При анализе числа дней пребывания пациентов в стационаре отмечались значительные колебания, составляющие от 1 до 60 койко-дней.

В нашем исследовании у 35% пациентов был установлен основной диагноз из двух конкурирующих. По-видимому, в силу тяжести обоих заболеваний было трудно выделить ведущее в танатогенезе.

Исходя из указанных правил формулировки заключительного клинического диагноза в ходе исследования были выявлены 17 нозологий (болезней), которые не были указаны как основное заболевание (см. рисунок). Эти заболевания не расценены как основной патологический процесс у пациента или были занесены в другие рубрики диагноза.

На рисунке продемонстрировано, что чаще всего у новорожденных и детей первого года жизни не были диагностированы инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (МКБ-10, класс P35–P39) – 23 случая (53,4%). Структура этой невыявленной патологии была следующая: врожденная цитомегаловирусная инфекция (у 7 пациентов), неонатальный сепсис (у 6), перинатальные инфекции неуточненные (у 5), врожденный микоплазмоз (у 3), врожденный токсоплазмоз (у 1), врожденная герпетическая инфекция (у 1).

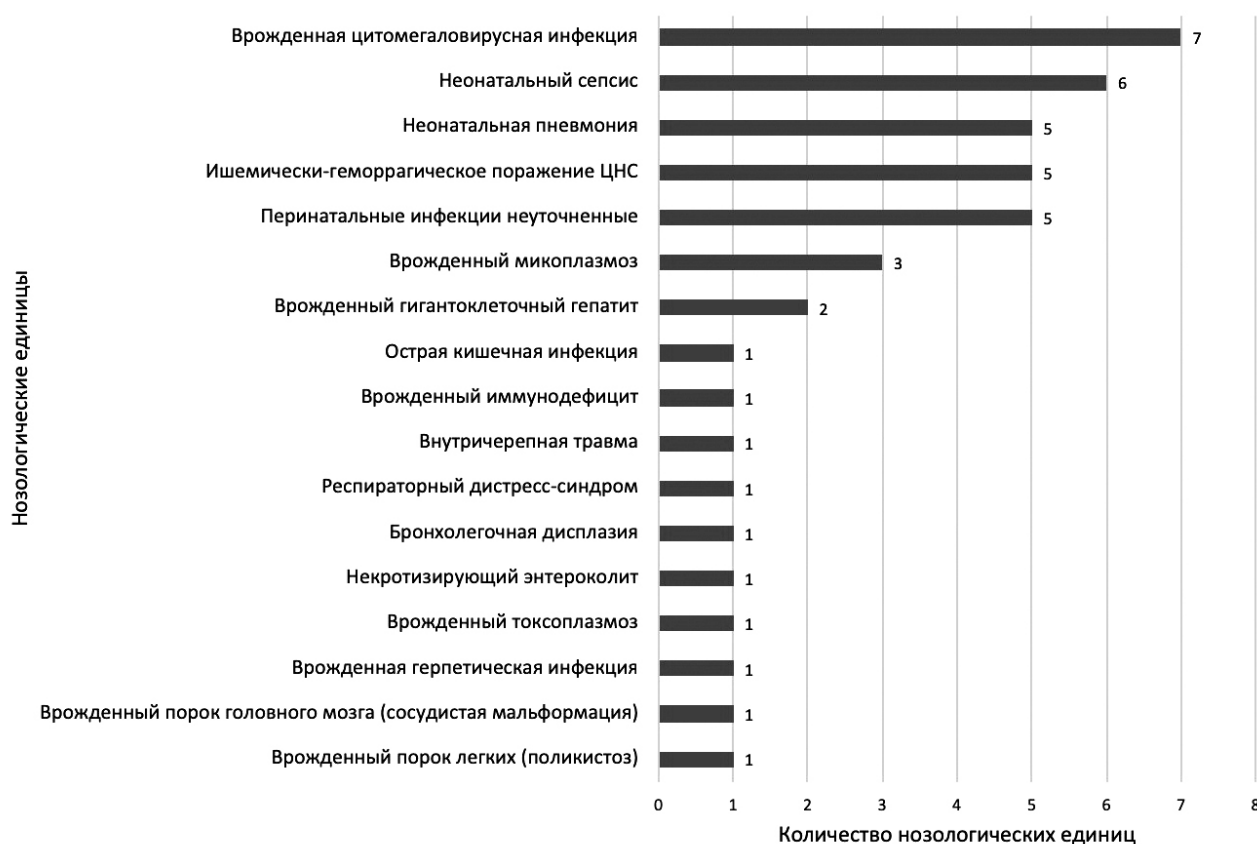


Рисунок. Нозологические единицы не диагностируемые при жизни у новорожденных и детей первого года жизни в качестве основного заболевания (составлено автором).

ЦНС – центральная нервная система.

Figure. Nosological units not diagnosed during life in newborns and children of the first year of life as the main disease (composed by the author).

Другие не диагностируемые заболевания, не относящиеся к классу P35–P39, отличались малым числом случаев, а иногда спорностью при трактовке расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов. Например, в 2 случаях у пациентов не был диагностирован врожденный гигантоклеточный гепатит. Формально имелось расхождение диагноза, так как гигантоклеточный гепатит согласно МКБ-10 относится к классу P59.2. При этом известно, что поставить этот диагноз при жизни пациента невозможно без биопсии, которая у них не была проведена из-за тяжести состояния или молниеносного течения заболевания. При жизни пациентам был поставлен клинический диагноз «врожденная инфекция, гепатит, внутрипеченочный холестаза».

В связи с превалированием ошибок клинической диагностики инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, предметом данной статьи было изучение именно этих случаев расхождений диагнозов. При не диагностированных болезнях, специфичных для перинатального периода (см. рисунок) в ходе исследования была предпринята попытка определить одну (главную) причину расхождения диагнозов, так как заключение, содержащее несколько причин, малоинформативно или неверно.

Наиболее часто ошибки прижизненной клинической диагностики были связаны с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (7 пациентов). Следует отметить, что все врожденные перинатальные инфекции имеют сходную клиническую картину и поэтому их объединяют в одну группу – TORCH-инфекции (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalia, Herpes). Из всех этих инфекций только герпетическая инфекция не является хронической, но ее традиционно включают в эту группу. Диагностика врожденных инфекций из группы TORCH считается рациональной, если по результатам скрининга беременной предполагается наличие инфекционного носительства и у ребенка имеются симптомы врожденной инфекции (TORCH-синдром). Этот синдром представляет совокупность клинических, лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующая о хронической перинатальной инфекции.

В 7 случаях не выявленной врожденной цитомегаловирусной инфекцией у 5 пациентов была объективная врачебная ошибка прижизненной диагностики, в 2 случаях – субъективная ошибка.

Объективные причины ошибочной диагностики были следующие. У 3 пациентов отмечалась клини-

ческая симптоматика врожденной инфекции в виде TORCH-синдрома (пренатальная гипотрофия, желтуха, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, интерстициальная пневмония, врожденный порок сердца и др.). На основании этого было проведено обследование пациентов в целях выявления цитомегаловирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции и иммуноферментным анализом; получен отрицательный результат. Заключительный клинический диагноз: «Врожденная инфекция неуточненной этиологии». Поэтому данные случаи трактовались как объективная причина ошибочной диагностики. Еще у 2 пациентов с объективной ошибкой клинической диагностики манифестировал синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome), отмечались бактериальные очаги инфекции (флебит пупочной вены, гнойный омфалит) и синдром полиорганной недостаточности. При бактериологическом исследовании у 2 детей определялась бактериемия (*Staphylococcus epidermidis*), у 1 ребенка отмечался высев идентичного возбудителя (*Klebsiella pneumoniae*) из трех участков тела (легкие, пупочная ранка, моча). На основании подозреваемой и/или документированной инфекции синдрома системной воспалительной реакции, очагов бактериальной природы, полиорганной недостаточности пациентам был поставлен диагноз неонатального сепсиса. Однако при патологоанатомическом исследовании была выявлена врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция. В данном случае наблюдалась атипичность течения заболевания под «маской» неонатального сепсиса.

В 2 случаях имелись субъективные причины ошибочной диагностики цитомегаловирусной инфекции. В одном случае у пациента от матери с инфекционным анамнезом (угроза прерывания беременности, отягощенный акушерский анамнез, многоводие, мутные с запахом околоплодные воды) были диагностированы пневмония, геморрагический синдром в виде желудочного кровотечения, лихорадка, дыхательная и сердечная недостаточность. На основании этого был поставлен диагноз «врожденная инфекция неуточненной этиологии». При ультразвуковом исследовании головного мозга у этого пациента были выявлены очаги обызвествления (кальцификаты), которые возникают у плода в сроке гестации 12–28 нед и чаще встречаются при цитомегаловирусной инфекции. Однако этот специфический симптом не принят во внимание, поэтому ребенок с перинатальной инфекцией неуточненной этиологии не был обследован лабораторными методами для исключения цитомегаловирусной инфекции (субъективная ошибка диагностики). Во втором случае у ребенка отмечались клинические проявления TORCH-синдрома (пренатальная гипотрофия, геморрагический синдром, тромбоцитопения, врожденный порок сердца). При этом тяжесть состояния пациента

с врожденным пороком сердца была обусловлена сердечно-легочной недостаточностью. На основании этого был поставлен заключительный клинический диагноз «врожденный порок сердца» и не было проведено лабораторное обследование для выявления цитомегаловирусной инфекции. Известно, что при воздействии цитомегаловируса на плод в сроке гестации с 3-й по 8-ю неделю возможно формирование врожденного порока сердца, который в контексте диагностики врожденной инфекции может служить одним из критериев TORCH-синдрома. Это обстоятельство не было учтено при формулировке клинического диагноза. При патологоанатомическом исследовании у ребенка была выявлена врожденная цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением легких (морфологические признаки цитомегаловирусной пневмонии, сочетающиеся с незрелостью и ателектазами респираторного тракта).

Следует отметить, что в остальных 6 случаях цитомегаловирусной инфекции при патологоанатомическом исследовании выявлялись практически идентичные изменения в органах, свидетельствующие о генерализованном инфекционном процессе (сиалоаденит, менингоэнцефалит с диссеминированными альтеративно-продуктивными очагами, диффузно-очаговые инфильтраты с цитомегалами в легких, цитомегалическая трансформация гепатоцитов, панкреатит, инфильтрация цитомегалами селезенки, иногда тимуса). Причиной летального исхода практически у всех пациентов была полиорганная недостаточность, обусловленная несовместимыми с жизнью структурно-функциональными поражениями систем органов.

При диагностике цитомегаловирусной инфекции следует учитывать, что эта перинатальная инфекция может протекать под «маской» неонатального сепсиса или врожденного порока сердца, но в любом случае у пациента имеются клинические критерии TORCH-синдрома.

Из 6 случаев недиагностированного неонатального сепсиса у 3 пациентов были выявлены объективные причины ошибочной диагностики и в 3 случаях — субъективные причины.

Объективные причины ошибочной клинической диагностики были следующие: в 1 случае отсутствовал ведущий клинический критерий сепсиса (синдром системной воспалительной реакции); во втором случае отмечена кратковременность пребывания в стационаре (30 ч); в третьем случае наблюдалась изолированная выраженная манифестация клинической картины некротизирующего энтероколита, который сопровождался SIRS. В силу перечисленных причин клинический диагноз неонатального сепсиса этим пациентам не поставлен. При патологоанатомическом исследовании у всех детей был диагностирован неонатальный сепсис, стадия септикопиемии,

с поражением легких (гнойная пневмония), печени (гепатит), головного мозга (гнойный менингоэнцефалит), септическая селезенка.

Субъективные причины ошибочной диагностики (3 случая) при неонатальном сепсисе у всех пациентов были связаны с неправильной трактовкой клинических и параклинических данных и недостаточным обследованием пациентов. В частности, у 1 ребенка с клиническим диагнозом «неонатальная пневмония, крайняя незрелость» имелись и другие очаги инфекции (омфалит, флебит пупочной вены), отмечались островоспалительные изменения в гемограмме, но диагноз неонатального сепсиса не был поставлен. У второго ребенка с крайней степенью незрелости отмечались дефекты диагностического процесса в виде недостаточного обследования (не проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки). Выявление пневмонии в этом случае, возможно, было бы алгоритмическим шагом для диагностики сепсиса у крайне незрелого ребенка со сниженной иммунологической реактивностью. В третьем случае был поставлен клинический диагноз «врожденная пневмония». В ходе диагностического процесса неоднократно высказывалась мысль о высоком риске сепсиса у пациента, но несмотря на крайнюю незрелость, наличие синдрома системной воспалительной реакции диагноз «неонатальный сепсис» в итоге не был поставлен.

Следует обратить внимание на то, что 4 пациента с ошибочной прижизненной диагностикой неонатального сепсиса имели экстремально низкую массу тела при рождении (779 ± 179 г). Вне сомнения, в неонатальной практике имеются трудности при постановке диагноза сепсиса у крайне незрелых детей, но у них отмечается высочайшая восприимчивость к генерализованному бактериальному инфекционному процессу. Поэтому при диагностике неонатального сепсиса необходимо учитывать крайнюю незрелость как фактор риска, особенно в сочетании с очевидным инфекционным очагом.

У 5 пациентов в рубрику основного заболевания не был внесен диагноз «перинатальная инфекция неуточненная». При этом в 2 случаях имелась объективная причина ошибочной диагностики: отсутствовали клинические симптомы, характерные для хронической перинатальной инфекции (TORCH-синдром). У этих пациентов клинические проявления перинатальной инфекции сопровождались преимущественным поражением головного мозга в отсутствие поражений других систем органов. Клинический диагноз у них формировался как ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, внутрижелудочковые кровоизлияния. При патологоанатомическом исследовании была выявлена врожденная инфекция неуточненной этиологии с преимущественным поражением головного мозга (энцефалит, менингоэнцефалит, васкулиты).

В 3 случаях выявлялись субъективные причины ошибочной диагностики. У 2 пациентов отмечался TORCH-синдром (пренатальная гипотрофия, гемолитическая желтуха, прямая гипербилирубинемия, тромбоцитопения, врожденный порок сердца и др.). На этапе диагностического процесса имела место неправильная трактовка клинических и параклинических данных. В 1 случае при постановке клинического диагноза не были учтены данные материнского анамнеза (хронический аднексит, угроза прерывания беременности, многоводие, маркеры инфекции у плода по данным ультразвукового исследования).

Следует отметить, что большинство врожденных инфекций имели генерализованный характер и протекали с поражением различных систем и органов. Исключение составила центральная нервная система, когда она была единственной пораженной системой, а врожденная инфекция протекала под «маской» перинатального поражения центральной нервной системы. Поэтому следует учитывать, что если врожденная инфекция связана с изолированным поражением головного мозга, то диагностика ее крайне затруднительна. В этих случаях надо тщательно анализировать материнский анамнез и проводить углубленное обследование пациента.

При недиагностированном врожденном микоплазмозе (3 пациента) во всех случаях была выявлена объективная ошибочная диагностика. У 2 пациентов был при жизни поставлен диагноз перинатальной инфекции неуточненной, у 1 больного – врожденной пневмонии. Лабораторное обследование этих пациентов для выявления микоплазмоза не проводилось по техническим причинам. Во всех случаях только при патоморфологическом исследовании была выявлена врожденная микоплазменная инфекция с множественным поражением органов – легких, печени, головного мозга, почек.

Ошибочная прижизненная диагностика отмечена по одному случаю при врожденном токсоплазмозе и врожденной герпетической инфекции (объективные ошибки прижизненной диагностики). При врожденном токсоплазмозе врожденного токсоплазмоза причиной объективной ошибки диагностики были отсутствие анамнестических и клинических данных, характерных для данного заболевания, тяжесть состояния больного (кома), наличие отрицательного лабораторного теста на токсоплазмоз. В случае недиагностированной врожденной герпетической инфекции у пациента отмечалось атипичное течение заболевания с превалированием неврологической симптоматики, которая расценивалась как перинатальное постинфекционное органическое поражение центральной нервной системы. При патологоанатомическом исследовании на основании морфологических данных у этих пациентов были диагностированы указанные врожденные инфекции с преимущественным поражением головного мозга. При врожденной гер-

петической инфекции был выявлен геморрагически-некротический менингоэнцефалит, при врожденном токсоплазмозе – менингоэнцефалит с обызвествлением (псевдоцисты).

Резюмируя изложенный анализ ошибок прижизненной клинической диагностики инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, можно сделать вывод, что объективные причины ошибочной диагностики встречались у 15 пациентов, субъективные причины – у 8 пациентов.

Причины ошибочной прижизненной диагностики инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода у новорожденных и детей первого года жизни:

1. Объективные причины:
 - кратковременность пребывания в стационаре (1 пациент);
 - трудности диагностики (14 пациентов):
 - атипичность клинических проявлений заболевания – 3;
 - отсутствие клинических, анамнестических данных, характерных для данного заболевания – 5;
 - ложные лабораторные тесты – 3;
 - технические лабораторные трудности – 3;Всего – 15.
2. Субъективные причины:
 - ошибка суждения (6 пациентов);
 - недостаточное обследование (1 пациент);
 - недоучет анамнестических данных (1 пациент);Всего – 8.

Заключение

В результате аудита ошибок клинической диагностики у новорожденных и детей первого года жизни на основании сопоставления клинического и патологоанатомического диагнозов выявлено, что ошибки встречаются в 18,3% случаев. Наиболее часто ошибки клинической диагностики связаны с инфекционными болезнями, специфичными для перинатального периода (МКБ-10, класс P35–P39) – 23 (53,4%) случая. В ходе анализа диагностических ошибок определялась одна (главная) причина расхождения диагнозов. Аудит ошибок клинической диагностики инфекционных болезней, специфичных для пери-

натального периода, показал, что в 65% случаев правильная прижизненная диагностика была невозможна по объективным причинам, в 35% – по субъективным. Объективные причины ошибок были в основном связаны с трудностями диагностики заболевания в силу отсутствия клинических данных, характерных для заболевания, или атипичностью течения. Почти у каждого третьего умершего пациента диагностические ошибки были обусловлены субъективными причинами ошибочной диагностики. Из субъективных преобладали причины, связанные с логической ошибкой суждения. Субъективные причины ошибок клинической диагностики чаще были связаны с так называемым добросовестным заблуждением врача в силу недостатка знаний, умений, опыта. Отличать такие ошибки от халатности (небрежности), самонадеянности крайне трудно или невозможно. В силу того, что ошибка суждения была наиболее частой причиной неверной диагностики, необходимо улучшение когнитивного состояния клиницистов. На основании полученных результатов предложены дополнительные диагностические подходы в отношении некоторых заболеваний. В связи с возможным течением врожденной цитомегаловирусной инфекции под «маской» неонатального сепсиса или врожденного порока сердца, необходимо при диагностическом процессе ориентироваться на наличие у пациента клинических проявлений TORCH-синдрома. При диагностике неонатального сепсиса необходимо учитывать крайнюю незрелость как фактор риска, особенно в сочетании с бактериальным очагом инфекции. Самые большие диагностические трудности возникают в случае, если врожденная инфекция протекает с изолированным поражением головного мозга, обычно под «маской» перинатального поражения центральной нервной системы. В этих случаях, если у ребенка неврологическая симптоматика не «укладывается» в неинфекционное поражение центральной нервной системы, врожденная инфекция должна быть диагнозом исключения для проведения углубленного обследования. В целях дальнейшего улучшения качества оказания медицинской помощи детям необходимо усиление исследовательской активности поиска ошибок клинической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pronovost P.J., Colantuoni E. Measuring preventable harm. *JAMA* 2009; 301(12): 1273–1275. DOI: 10.1001/jama.2009.388
2. Graber M.L. The incidence of diagnostic error in medicine. *BMJ Quality & Safety* 2013; 22(Suppl 2). DOI: 10.1136/bmjqs-2012-001615
3. Sonderegger-Iseli K., Burger S., Muntwyler J., Salomon F. Diagnostic errors in three medical eras: a necropsy study. *Lancet* 2000; 355(9220): 2027–2031. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02349-7
4. Schiff G.D., Hasan O., Kim S., Abrams R., Cosby K., Lambert B.L. Diagnostic error in medicine-analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med* 2009; 169(20): 1881–1887. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.333
5. Graber M.L. Reducing diagnostic error in medicine-there's a job for everyone. *NPSF Focus on Patient Safety* 2009; 12(2): 6–7. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-001615
6. Shrier I., Green S., Solin J., Duarte-Franco E., Guibert R., Brousseau G. et al. Knowledge of and attitude toward patient confidentiality within three family medicine teaching units.

- Acad Med 1998; 73(6): 710–712. DOI: 10.1097/00001888-199806000-00021
7. Singh H., Arora H.S., Vij M.S., Rao R., Khan M.M., Petersen L.A. Communication outcomes of critical imaging results in a computerized notification system. J Am Med Inform Assoc 2007; 14(4): 459–466. DOI: 10.1197/jamia.M2280
 8. Singh H., Thomas E., Wilson L., Kelly P.A., Pietz K., Elkeeb D. et al. Errors of diagnosis in pediatric practice: a multisite survey. Pediatrics 2010; 126(1): 70–79. DOI: 10.1542/peds.2009-3218
 9. Peabody J.W., Luck J., Jain S., Bertenthal D., Glassman P. Assessing the accuracy of administrative data in health information systems. Med Care 2004; 42(11): 1066–1072. DOI: 10.1097/00005650-200411000-00005
 10. Singh H., Schiff G.D., Graber M.L., Onakpoya I., Thompson M. The Global burden of diagnostic errors in primary care. BMJ Quality & Safety 2017; 26(6): 484–494. DOI: 10.1136/bmjqs-2016-005401
 11. Panesar S.S., de Silva D., Carson-Stevens A., Cresswell K.M., Salvilla S.A., Stight S.P. et al. How safe is primary care? A systematic review. BMJ Quality & Safety 2016; 25: (7): 544–553. DOI: 10.1136/bmjqs-2015-004178
 12. Walsh I.N., Knight K.M., Lee A.I. Diagnostic errors: impact of an educational intervention on pediatric primary care. Pediatr Health Care 2018; 32(1): 53–62. DOI: 10.1016/j.pedhc.2017.07.004
 13. Fitzgerald R. Error in radiology. Clin Radiol 2001; 56(12): 938–946. DOI: 10.1053/crad.2001.0858
 14. Foucar E. Error in anatomic pathology. Am J Clin Pathol 2001; 116 (Suppl Diagnostic Error in Medicine): S34–46. DOI: 10.1309/DDKV-E4YP-CJSQ-3M4V
 15. Westra W.H., Kronz J.D., Eisele D.W. The impact of second opinion surgical pathology on the practice of head and neck surgery: a decade experience at a large referral hospital. Head Neck 2002; 24(7): 684–693. DOI: 10.1002/hed.10105
 16. Raab S.S., Grzybicki D.M. Quality in Cancer Diagnosis. Cancer J Clin 2010; 60(3): 139–165. DOI: 10.3322/caac.20068
 17. Oлару I.D., McHugh G., Dakshina S., Majonda E., Dauuya E., Bandason T. et al. False-negative HIV tests oral fluid tests in children taking antiretroviral therapy from Harare, Zimbabwe. J Int AIDS Soc 2017; 20(Suppl. 6): 21751. DOI: 10.7448/IAS.20.7.21751
 18. Charlton I., Jones K., Bain J. Delay in diagnosis of childhood asthma and its influence on respiratory consultation rates. Arch Dis Child. 1991; 66(5): 633–635. DOI: 10.1136/adc.66.5.633
 19. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: справочник. 2-е изд. Медицинское информационное агентство, 2011; 576. [Zairatyants O.V., Kaktursky L.V. Formulation and comparison of clinical and pathological diagnoses: a guide. 2nd ed. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 576 (in Russ.).]

Поступила: 23.08.19

Received on: 2019.08.23

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.

Респираторные события во время сна у детей первого года жизни и их референтные величины

И.А. Кельмансон

Институт медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, Россия

Respiratory events in sleeping infants of the first year of life and their reference values

I.A. Kelmanson

Institute for Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;
St. Petersburg State Institute for Psychology and Social Work, St. Petersburg, Russia

Приводятся референтные величины важнейших респираторных событий, фиксируемых во время сна по данным полисомнографического обследования 2073 детей первого года жизни. Референтные величины разработаны в соответствии с принятым LMS (лямбда-мю-сигма) алгоритмом сглаживания показателей, максимально приближающего расчетные значения к фактическим данным. Представлены центильные кривые и табличные значения референтных величин индексов, максимальной продолжительности и плотности различных видов апноэ, периодического дыхания, показателей сатурации и индексов десатурации в отдельные фазы сна у детей в возрасте от 1 до 52 нед. Приведенные референтные показатели сопоставляются с имеющимися данными литературы.

Ключевые слова: младенцы, полисомнография, референтные величины, центильные кривые.

Для цитирования: Кельмансон И.А. Респираторные события во время сна у детей первого года жизни и их референтные величины. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 61–77. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–61–77

The authors present the reference values of the major respiratory events based on polysomnographic evaluation of 2,073 sleeping infants of the first year of life. These reference values were developed in accordance with the adopted LMS (lambda-mu-sigma) algorithm aimed at smoothing and maximal approximation of the calculated values to the real ones. The article describes the centile curves and centile tables of the respiratory events indices, maximal lengths and densities of the different types of apneas, periodic breathing, oxygen saturation and de-saturation indices at different sleep stages of the 1-to-52-week-old infants. The reference values are compared with available literature data.

Key words: infants, polysomnography, reference values, centile curves.

For citation: Kelmanson I.A. Respiratory events in sleeping infants of the first year of life and their reference values. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 61–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–61–77

Нарушения дыхания во время сна у детей первого года жизни – нередкая ситуация, с которой приходится сталкиваться специалистам различного профиля. Обследование детей с подозрением на нарушения дыхания во время сна все чаще предполагает использование полисомнографии как объективного метода распознавания указанных расстройств, «золотого стандарта» диагностики. Такая практика делает весьма актуальной разработку обоснованных референтных показателей респираторных событий для детей первого года жизни. Референтные показатели ранее публиковались в отечественной и зарубежной литературе, однако в настоящее время предложены новые статистические подходы к конструированию референтных кривых и таблиц.

© Кельмансон И.А., 2020

Адрес для корреспонденции: Кельмансон Игорь Александрович – д.м.н., проф. кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования НИИЦ им. В.А. Алмазова, проф. кафедры клинической психологии Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы.
e-mail: iakelmanson@hotmail.com
197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

В клинической практике используются центильные или z-кривые для оценки значений тех или иных параметров, полученных при обследовании пациента. Математические методы, используемые для создания референтных кривых, существенно изменились после разработки алгоритма сглаживания, максимально приближающих центильные кривые к фактическим данным. Предложенный алгоритм получил название LMS (лямбда-мю-сигма) метод, он используется при формировании референтных показателей в педиатрии. В частности, данный алгоритм с успехом был применен при разработке референтных значений антропометрических, эхокардиографических и иных показателей в детском возрасте.

Цель исследования: разработка референтных значений важнейших респираторных событий, наблюдаемых во время сна у детей первого года жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы архивные материалы полисомнографического обследования 2073 детей первого года жизни в возрасте от 1 до 52 нед (1040 мальчиков, 1033 девочки), осуществленного за период 1993–2001 гг.

в лаборатории исследования сна Университетского детского госпиталя им. Королевы Фабиолы (Брюссель Бельгия). Все дети были клинически здоровы на момент обследования, не имели врожденных пороков развития, диагностированных эпизодов угрожающих жизни событий. Полисомнографическое обследование и интерпретация его результатов, в том числе распознавание респираторных событий во время сна, основывались на принятых критериях. В целях разработки референтных величин и построения центильных кривых использовался LMS-алгоритм статистической обработки данных при помощи прикладной программы RefCurv 0.4.2.

Результаты и обсуждение

Специфическим феноменом, наблюдаемым в норме во время сна у младенцев и детей раннего возраста, является наличие респираторных пауз — апноэ. Различают 3 типа апноэ, которые можно распознать клинически и при полисомнографии:

1. Центральное апноэ, при котором в конце выдоха одновременно исчезают дыхательные движения и прекращается поток воздуха. На полисомнограмме синхронно регистрируется отсутствие движений грудной клетки, а также прохождения воздуха через рот и нос.

2. Обструктивное апноэ, при котором нарушается проходимость дыхательных путей на вдохе, но сохраняются движения грудной клетки. На полисомнограмме при этом отмечаются колебательные движения грудной клетки, но одновременно отсутствует прохождение воздуха через нос и рот.

3. Смешанное апноэ, при котором нарушения проходимости дыхательных путей сочетаются с периодами дыхательных движений и периодами их отсутствия. На полисомнограмме данный феномен представляет собой эпизод центрального апноэ, за которым немедленно следует обструктивное.

Представлены (рис. 1; табл. 1) референтные значения частоты центральных апноэ у младенцев в различные фазы сна (индекс центральных апноэ), из которых явствует, что центральное апноэ — нередкое явление у детей первого года жизни, причем частота центральных апноэ выше у младенцев младших возрастных групп и в фазе активного сна. Так, значение 50-го центиля распределения индекса центральных апноэ в фазе активного сна у детей в возрасте 1 нед составляет 8,4, а значение 97-го центиля — 27,3 апноэ

за 1 ч. К концу первого года жизни значения 50-го и 97-го центилей распределения снижаются до 6,5 и 17,6 апноэ за 1 ч времени активного сна соответственно. В фазе спокойного сна у детей в возрасте 1 нед значения 50-го и 97-го центилей распределения составляют 3,2 и 9,4 центральных апноэ за 1 ч соответственно. К концу первого года жизни указанные значения снижаются до 2,3 апноэ и 6,8 апноэ за 1 ч времени спокойного сна соответственно. Приведенные данные совпадают с результатами, полученными другими исследователями, отмечавшими более высокую частоту центральных апноэ у младенцев первых месяцев жизни и повышенную их частоту в фазе активного сна [1]. Изолированные центральные апноэ у младенцев выявляются значительно чаще, чем у детей старших возрастных групп и взрослых [2]. Среднее значение индекса центральных апноэ составляло 5–10 эпизодов за 1 ч времени сна у младенцев 1–12 мес, при этом значение 95-го центиля распределения составляло 45 за 1 ч времени сна у детей 1 мес, 30 за 1 ч времени сна — у детей 2 мес, 22 за 1 ч времени сна — у детей 3 мес и находилось в диапазоне 10–20 эпизодов за 1 ч времени сна у младенцев старших возрастных групп [3].

Из приведенных референтных значений у младенцев (см. рис. 1, табл. 2) следует, что максимальная продолжительность центральных апноэ незначи-

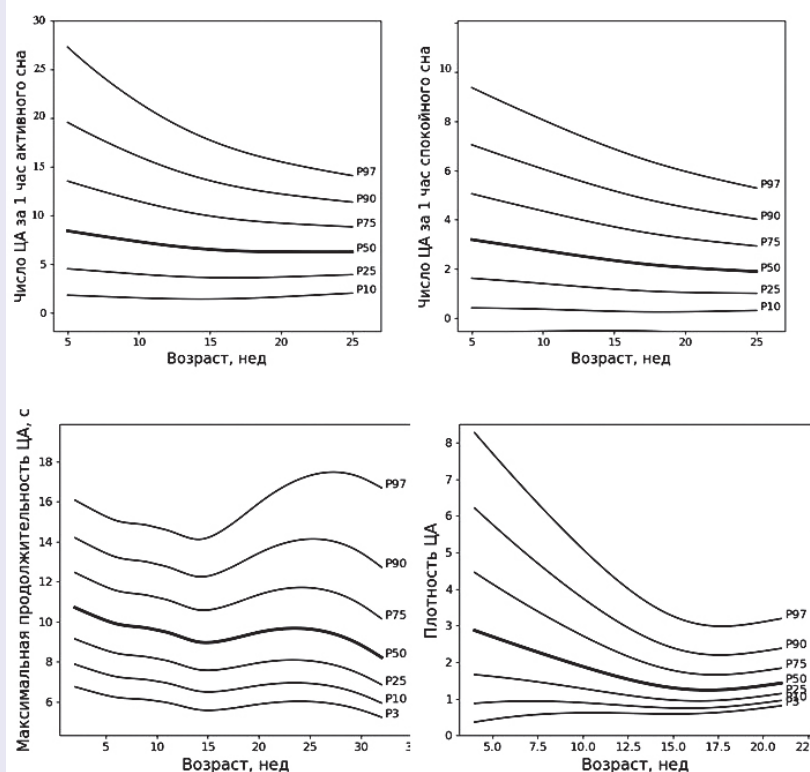


Рис. 1. Центильные кривые числа центральных апноэ (ЦА) за 1 ч активного и спокойного сна, максимальной продолжительности и плотности центральных апноэ за общее время сна.

Fig. 1. Centile curves of central apnea numbers per 1 hour of active and quiet sleep, of central apnea maximum duration and central apneas density per total sleep time.

Таблица 1. Число центральных апноэ за 1 ч времени различных фаз сна у детей первого года жизни
 Table 1. Central apneas number per 1 hour of different sleep phases in infants

Возраст, нед	Центили распределения											
	Активный сон						Спокойный сон					
	C10	C25	C50	C75	C90	C97	C10	C25	C50	C75	C90	C97
1	1,8	4,5	8,4	13,5	19,6	27,3	0,4	1,6	3,2	5,1	7,0	9,4
2	1,8	4,5	8,4	13,4	19,4	27,0	0,4	1,6	3,2	5,0	7,0	9,3
3	1,8	4,5	8,3	13,4	19,2	26,8	0,4	1,6	3,2	5,0	7,0	9,3
4	1,8	4,5	8,3	13,3	19,1	26,5	0,4	1,6	3,1	5,0	6,9	9,2
5	1,8	4,5	8,2	13,2	18,9	26,2	0,4	1,6	3,1	4,9	6,9	9,2
6	1,8	4,4	8,2	13,1	18,8	26,0	0,4	1,6	3,1	4,9	6,8	9,1
7	1,8	4,4	8,2	13,0	18,6	25,7	0,4	1,6	3,1	4,9	6,8	9,0
8	1,8	4,4	8,1	12,9	18,5	25,5	0,4	1,6	3,1	4,9	6,8	9,0
9	1,7	4,4	8,1	12,8	18,3	25,2	0,4	1,6	3,0	4,8	6,7	8,9
10	1,7	4,3	8,0	12,7	18,2	25,0	0,4	1,5	3,0	4,8	6,7	8,9
11	1,7	4,3	8,0	12,7	18,0	24,8	0,4	1,5	3,0	4,8	6,6	8,8
12	1,7	4,3	7,9	12,6	17,9	24,5	0,4	1,5	3,0	4,7	6,6	8,8
13	1,7	4,3	7,9	12,5	17,8	24,3	0,4	1,5	3,0	4,7	6,6	8,7
14	1,7	4,3	7,8	12,4	17,6	24,1	0,4	1,5	3,0	4,7	6,5	8,7
15	1,7	4,2	7,8	12,3	17,5	23,8	0,4	1,5	2,9	4,7	6,5	8,6
16	1,7	4,2	7,7	12,2	17,3	23,6	0,4	1,5	2,9	4,6	6,4	8,6
17	1,7	4,2	7,7	12,2	17,2	23,4	0,4	1,5	2,9	4,6	6,4	8,5
18	1,6	4,2	7,7	12,1	17,1	23,2	0,4	1,5	2,9	4,6	6,4	8,5
19	1,6	4,1	7,6	12,0	16,9	23,0	0,4	1,5	2,9	4,5	6,3	8,4
20	1,6	4,1	7,6	11,9	16,8	22,7	0,4	1,5	2,9	4,5	6,3	8,4
21	1,6	4,1	7,5	11,8	16,7	22,5	0,4	1,4	2,8	4,5	6,2	8,3
22	1,6	4,1	7,5	11,8	16,5	22,3	0,4	1,4	2,8	4,5	6,2	8,3
23	1,6	4,1	7,4	11,7	16,4	22,1	0,4	1,4	2,8	4,4	6,2	8,2
24	1,6	4,0	7,4	11,6	16,3	21,9	0,4	1,4	2,8	4,4	6,1	8,1
25	1,6	4,0	7,4	11,5	16,2	21,7	0,4	1,4	2,8	4,4	6,1	8,1
26	1,6	4,0	7,3	11,5	16,0	21,5	0,4	1,4	2,8	4,3	6,1	8,0
27	1,5	4,0	7,3	11,4	15,9	21,3	0,4	1,4	2,7	4,3	6,0	8,0
28	1,5	3,9	7,2	11,3	15,8	21,2	0,4	1,4	2,7	4,3	6,0	7,9
29	1,5	3,9	7,2	11,2	15,7	21,0	0,4	1,4	2,7	4,3	5,9	7,9
30	1,5	3,9	7,2	11,2	15,6	20,8	0,3	1,4	2,7	4,2	5,9	7,8
31	1,5	3,9	7,1	11,1	15,4	20,6	0,3	1,4	2,7	4,2	5,9	7,8
32	1,5	3,9	7,1	11,0	15,3	20,4	0,3	1,3	2,6	4,2	5,8	7,7
33	1,5	3,9	7,0	10,9	15,2	20,3	0,3	1,3	2,6	4,2	5,8	7,7
34	1,5	3,8	7,0	10,9	15,1	20,1	0,3	1,3	2,6	4,1	5,7	7,6
35	1,5	3,8	7,0	10,8	15,0	19,9	0,3	1,3	2,6	4,1	5,7	7,6
36	1,5	3,8	6,9	10,8	14,9	19,8	0,3	1,3	2,6	4,1	5,7	7,5
37	1,5	3,8	6,9	10,7	14,8	19,6	0,3	1,3	2,6	4,0	5,6	7,5
38	1,5	3,8	6,9	10,6	14,7	19,4	0,3	1,3	2,5	4,0	5,6	7,5
39	1,5	3,8	6,8	10,6	14,6	19,3	0,3	1,3	2,5	4,0	5,6	7,4

Окончание таблицы 1.

Возраст, нед	Центили распределения											
	Активный сон						Спокойный сон					
	C10	C25	C50	C75	C90	C97	C10	C25	C50	C75	C90	C97
40	1,5	3,7	6,8	10,5	14,5	19,1	0,3	1,3	2,5	4,0	5,5	7,4
41	1,4	3,7	6,8	10,4	14,4	19,0	0,3	1,3	2,5	3,9	5,5	7,3
42	1,4	3,7	6,7	10,4	14,3	18,8	0,3	1,3	2,5	3,9	5,5	7,3
43	1,4	3,7	6,7	10,3	14,2	18,7	0,3	1,2	2,5	3,9	5,4	7,2
44	1,4	3,7	6,7	10,3	14,1	18,6	0,3	1,2	2,4	3,9	5,4	7,2
45	1,4	3,7	6,7	10,2	14,0	18,4	0,3	1,2	2,4	3,8	5,4	7,1
46	1,4	3,7	6,6	10,2	13,9	18,3	0,3	1,2	2,4	3,8	5,3	7,1
47	1,4	3,7	6,6	10,1	13,9	18,2	0,3	1,2	2,4	3,8	5,3	7,0
48	1,4	3,7	6,6	10,1	13,8	18,0	0,3	1,2	2,4	3,8	5,3	7,0
49	1,4	3,7	6,6	10,0	13,7	17,9	0,3	1,2	2,4	3,7	5,2	6,9
50	1,4	3,6	6,5	10,0	13,6	17,8	0,3	1,2	2,3	3,7	5,2	6,9
51	1,4	3,6	6,5	9,9	13,5	17,7	0,3	1,2	2,3	3,7	5,2	6,9
52	1,4	3,6	6,5	9,9	13,5	17,6	0,3	1,2	2,3	3,7	5,1	6,8

тельно меняется на протяжении первого года жизни, хотя она несколько больше у детей самых младших возрастных групп. Так, у детей в возрасте 1 нед 50-й центиль распределения составляет 10,7 с, а 97-й центиль распределения достигает значений 16,1 с. К концу первого года жизни значение 50-го центиля распределения составляет 9,2 с, а 97-го центиля – 14,9 с. Большинство центральных апноэ, выявляемых исследователями у детей первого года жизни, имеют относительно короткую продолжительность: в среднем у детей в возрасте 1 мес она составляет 5,6 с [4], у детей 1 и 3 мес – 5,1 с [1], у детей 1–2 лет – 7,9 с [2]. Продолжительные центральные апноэ чаще выявляются у младенцев, родившихся недоношенными [5]. По данным ряда авторов, продолжительность центральных апноэ остается достаточно стабильной на протяжении первого года жизни, несмотря на уменьшение частоты этого феномена, составляя в среднем 3–5 с [6].

Интегральным показателем, отражающим выраженность центральных апноэ на протяжении сна ребенка, является плотность центральных апноэ, которая рассчитывается как суммарное время, приходящееся на апноэ (в минутах), за 100 мин времени сна. Полученные данные свидетельствуют, что плотность центральных апноэ выше у младенцев в периоде новорожденности (значение 50-го центиля распределения у детей в возрасте 1 нед составляет 2,9 мин за 100 мин сна, а значение 97-го центиля достигает у них 8,3 мин за 100 мин сна); она снижается к 3–4 мес и в дальнейшем остается достаточно стабильной на протяжении первого года жизни. К концу первого года жизни ребенка значение 50-го центиля распределения плотности

центральных апноэ 1,5 мин, а значение 97-го центиля распределения – 3,9 мин за 100 мин общего времени сна.

Возникновение центральных апноэ во время сна у детей первого года жизни нередко сочетается с вздохами, которые представляют собой спонтанные глубокие дыхательные усилия, в несколько раз превышающие по своей амплитуде обычные дыхательные движения. Некоторые вздохи формируются как «вдох на высоте вдоха», что сопровождается двухфазным респираторным усилием: длинным вдохом с внезапным увеличением скорости в середине инспираторной фазы. Подобные эпизодические глубокие вздохи, как полагают, направлены на раскрытие коллабированных сегментов легких. Вздохи могут возникать спонтанно, а также индуцироваться растяжением легких или окклюзией дыхательных путей. В последнем случае они возникают за счет раздражения механорецепторов легких и вагус-опосредованного рефлекса. Вздохи часто наблюдаются у детей в периоде новорожденности, особенно в фазе активного сна, часто сочетаются с периодическим дыханием, которое, в свою очередь, выявляется примерно у 50% новорожденных и не связано с определенной фазой сна. Частота вздохов уменьшается с возрастом. Спонтанные вздохи оказывают «возмущающее» воздействие на ритм дыхания, повышая вероятность последующих центральных апноэ, осцилляторной респираторной активности, колебаний частоты сердечных сокращений и уровня оксигенации крови. Вот почему наряду с изолированными вздохами можно выделить вздохи, предшествующие апноэ [7]. Возможны также ситуации, когда вздох следует непосредственно за центральным апноэ; полагают, что в

Таблица 2. Максимальная продолжительность центрального апноэ во время сна у детей первого года жизни, с
 Table 2. Central apnea maximal duration in sleep in infants, sec

Возраст, нед	Центили распределения						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
1	6,8	7,9	9,1	10,7	12,5	14,2	16,1
2	6,7	7,8	9,1	10,6	12,4	14,1	16,0
3	6,7	7,8	9,0	10,6	12,3	14,0	15,9
4	6,6	7,7	9,0	10,5	12,2	14,0	15,8
5	6,6	7,7	8,9	10,4	12,2	13,9	15,7
6	6,5	7,6	8,8	10,4	12,1	13,8	15,7
7	6,5	7,6	8,8	10,3	12,0	13,7	15,6
8	6,5	7,5	8,7	10,2	11,9	13,6	15,5
9	6,4	7,5	8,7	10,2	11,9	13,6	15,4
10	6,4	7,4	8,6	10,1	11,8	13,5	15,3
11	6,3	7,4	8,6	10,1	11,7	13,4	15,3
12	6,3	7,3	8,5	10,0	11,7	13,4	15,2
13	6,3	7,3	8,5	10,0	11,6	13,3	15,1
14	6,2	7,3	8,4	9,9	11,6	13,2	15,1
15	6,2	7,2	8,4	9,9	11,5	13,2	15,0
16	6,2	7,2	8,4	9,8	11,5	13,2	15,0
17	6,2	7,2	8,4	9,8	11,5	13,1	15,0
18	6,2	7,2	8,3	9,8	11,4	13,1	14,9
19	6,2	7,2	8,3	9,8	11,4	13,1	14,9
20	6,2	7,2	8,3	9,8	11,4	13,1	14,9
21	6,1	7,2	8,3	9,8	11,4	13,1	14,9
22	6,1	7,1	8,3	9,7	11,4	13,0	14,9
23	6,1	7,1	8,3	9,7	11,4	13,0	14,9
24	6,1	7,1	8,3	9,7	11,3	13,0	14,8
25	6,1	7,1	8,2	9,7	11,3	13,0	14,8
26	6,1	7,1	8,2	9,6	11,3	12,9	14,8

Возраст, нед	Центили распределения						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
27	6,1	7,0	8,2	9,6	11,2	12,9	14,7
28	6,0	7,0	8,1	9,6	11,2	12,9	14,7
29	6,0	7,0	8,1	9,5	11,2	12,8	14,6
30	6,0	7,0	8,1	9,5	11,1	12,8	14,6
31	6,0	6,9	8,0	9,5	11,1	12,7	14,6
32	5,9	6,9	8,0	9,4	11,0	12,7	14,5
33	5,9	6,9	8,0	9,4	11,0	12,6	14,5
34	5,9	6,8	7,9	9,3	10,9	12,6	14,4
35	5,8	6,8	7,9	9,3	10,9	12,5	14,3
36	5,8	6,7	7,8	9,2	10,8	12,5	14,3
37	5,7	6,7	7,8	9,2	10,8	12,4	14,2
38	5,7	6,6	7,7	9,1	10,7	12,3	14,2
39	5,7	6,6	7,7	9,1	10,7	12,3	14,1
40	5,6	6,6	7,6	9,0	10,6	12,3	14,1
41	5,6	6,5	7,6	9,0	10,6	12,2	14,1
42	5,6	6,5	7,6	9,0	10,6	12,2	14,1
43	5,6	6,5	7,6	9,0	10,6	12,3	14,2
44	5,6	6,5	7,6	9,0	10,6	12,3	14,2
45	5,6	6,5	7,6	9,0	10,6	12,3	14,3
46	5,6	6,5	7,6	9,0	10,6	12,4	14,3
47	5,6	6,5	7,6	9,0	10,7	12,4	14,4
48	5,6	6,5	7,6	9,0	10,7	12,5	14,5
49	5,6	6,6	7,6	9,1	10,8	12,5	14,6
50	5,6	6,6	7,7	9,1	10,8	12,6	14,7
51	5,7	6,6	7,7	9,1	10,8	12,7	14,8
52	5,7	6,6	7,7	9,2	10,9	12,8	14,9

подобных случаях вздохи служат отражением реакции пробуждения (arousal), направленной на «выход» из апноэ. Наконец, вздох может фиксироваться между двумя эпизодами апноэ. В связи с важной ролью ассоциации вздохов и апноэ практическое значение могут иметь сведения о частоте центральных апноэ, возникающих в сочетании с вздохами. Рассчитанные референтные величины свидетельствуют, что значения 50-го центиля распределения числа центральных апноэ, сочетающихся с вздохами, составляют около 3 эпизодов за 1 ч общего времени сна в первые месяцы жизни ребенка, снижаясь до 2 эпизодов за 1 ч времени сна к концу первого года жизни. Это согласуется с данными других исследователей, согласно которым центральные апноэ, сочетающиеся с вздохами, составляют около 18% всех фиксируемых центральных апноэ у детей первого года жизни [1].

Центральные апноэ у детей первого года жизни следует, по-видимому, рассматривать как транзиторное явление, отражающее незрелость центральных механизмов регуляции дыхания. Высказывается мнение, что центральные апноэ следует учитывать как диагностически значимую находку при полисомнографическом исследовании у детей первого года жизни, если продолжительность апноэ превышает 20 с или если продолжительность апноэ составляет время двух предшествовавших дыхательных циклов, а также если центральное апноэ сопровождается реакцией пробуждения (arousal) или падением уровня сатурации на 3% и более [8], а по мнению некоторых исследователей, при снижении сатурации, оцененной на основании пульсоксиметрии, ниже 80% [1]. Учет центрального апноэ как важного феномена при анализе полисомнограммы у ребенка первого года жизни

требуется также и в тех случаях, когда апноэ сопровождается снижением частоты сердечных сокращений менее 50 в 1 мин на протяжении минимум 5 с либо снижением частоты сердечных сокращений менее 60 в 1 мин продолжительностью минимум 15 с [8].

Выделяют особую разновидность дыхания – периодическое дыхание, которое характеризуется тремя респираторными паузами и более – центральными апноэ – продолжительностью более 3 с, отделенными друг от друга эпизодами нормальной дыхательной активности продолжительностью 20 с и менее [8]. По сути, периодическое дыхание – разновидность частых центральных апноэ у детей раннего возраста. Представлены референтные показатели выраженности периодического дыхания у детей (рис. 2, табл. 3), из которых следует, что 90-й центиль распределения процента времени сна,

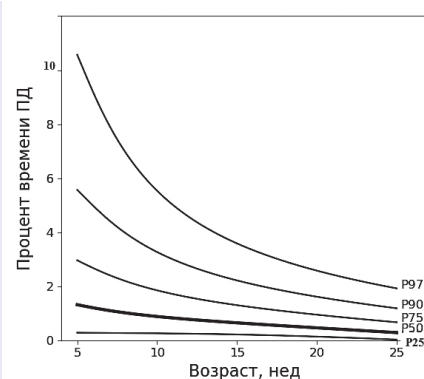


Рис. 2. Центильные кривые, отражающие процент времени, приходящийся на периодическое дыхание (ПД) во время сна у детей первого года жизни.

Fig. 2. Centile curves of the periodic breathing percent time during sleep in infants.

Таблица 3. Процент времени, приходящийся на периодическое дыхание во время сна у детей первого года жизни
Table 3. Periodic breathing percent time in sleep in infants

Возраст, нед	Центили распределения				
	C25	C50	C75	C90	C97
1	0,3	1,3	3,0	5,6	10,6
2	0,3	1,3	2,9	5,5	10,3
3	0,3	1,3	2,9	5,3	10,0
4	0,3	1,3	2,8	5,2	9,7
5	0,3	1,2	2,7	5,1	9,4
6	0,3	1,2	2,7	5,0	9,2
7	0,3	1,2	2,6	4,9	8,9
8	0,3	1,2	2,6	4,8	8,7
9	0,3	1,2	2,5	4,7	8,4
10	0,3	1,1	2,5	4,5	8,2
11	0,3	1,1	2,4	4,4	7,9
12	0,3	1,1	2,4	4,3	7,7
13	0,3	1,1	2,3	4,2	7,5
14	0,3	1,1	2,3	4,2	7,3
15	0,3	1,0	2,2	4,1	7,1
16	0,3	1,0	2,2	4,0	7,0
17	0,3	1,0	2,2	3,9	6,8
18	0,3	1,0	2,1	3,8	6,6
19	0,3	1,0	2,1	3,7	6,5
20	0,3	1,0	2,1	3,7	6,3
21	0,27	1,0	2,0	3,6	6,2
22	0,3	0,9	2,0	3,5	6,0
23	0,3	0,9	1,9	3,5	5,9
24	0,3	0,9	1,9	3,4	5,8
25	0,3	0,9	1,9	3,3	5,6
26	0,3	0,9	1,9	3,3	5,5

Возраст, нед	Центили распределения				
	C25	C50	C75	C90	C97
27	0,3	0,9	1,8	3,2	5,4
28	0,3	0,9	1,8	3,2	5,3
29	0,3	0,9	1,8	3,1	5,2
30	0,3	0,8	1,7	3,0	5,1
31	0,3	0,8	1,7	3,0	5,0
32	0,3	0,8	1,7	2,9	4,9
33	0,3	0,8	1,7	2,9	4,8
34	0,3	0,8	1,6	2,8	4,7
35	0,3	0,8	1,6	2,8	4,6
36	0,3	0,8	1,6	2,8	4,5
37	0,3	0,8	1,6	2,7	4,5
38	0,3	0,8	1,6	2,7	4,4
39	0,3	0,8	1,5	2,6	4,3
40	0,3	0,8	1,5	2,6	4,2
41	0,3	0,7	1,5	2,6	4,2
42	0,3	0,7	1,5	2,5	4,1
43	0,2	0,7	1,5	2,5	4,0
44	0,2	0,7	1,4	2,4	4,0
45	0,2	0,7	1,4	2,4	3,9
46	0,2	0,7	1,4	2,4	3,9
47	0,2	0,7	1,4	2,3	3,8
48	0,2	0,7	1,4	2,3	3,7
49	0,2	0,7	1,3	2,3	3,7
50	0,2	0,7	1,3	2,2	3,6
51	0,2	0,7	1,3	2,2	3,6
52	0,2	0,7	1,3	2,2	3,5

в течение которого у ребенка фиксируется периодическое дыхание, не превышает 5,6%, причем такое значение наблюдается у детей первой недели жизни. В последующие возрастные периоды выраженность периодического дыхания у детей уменьшается, и к концу первого года жизни значение 90-го центиля распределения составляет 2,2%, а 50-й центиль распределения составляет менее 1%.

Приведенные сведения согласуются с данными ряда исследователей. В целом отмечается, что периодическое дыхание часто наблюдается у новорожденных детей, родившихся как доношенными, так и недоношенными в течении первых недель жизни и выявляется на полисомнограмме в 80% случаев [9,10]. Частота эпизодов периодического дыхания и его суммарная продолжительность выше у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, достигая у них 10% от общего времени регистрации полисомнограммы [11]. Исследователи указывали, что периодическое дыхание является характерным феноменом для клинически здоровых младенцев первых 6 мес жизни, у которых оно достигало по продолжительности 5% от общего времени регистрации полисомнограммы [10]. Снижение выраженности периодического дыхания наиболее отчетливо выявлялось на протяжении первых месяцев жизни ребенка [1], а после 1 года в норме

периодическое дыхание практически не наблюдается [2]. У младенцев в возрасте от 2 нед до 9 мес средний показатель продолжительности периодического дыхания составил 1,3% от общего времени сна, однако это значение – усредненное для достаточно гетерогенной возрастной группы [12]. Предложено рассматривать периодическое дыхание как патологический феномен при его продолжительности, превышающей 2 среднеквадратических отклонения по сравнению со средним показателем для соответствующего возраста [1], что приблизительно соответствует показателям выше 97-го центиля распределения.

В отличие от центральных апноэ обструктивные апноэ выявляются в норме у детей первого года жизни значительно реже (рис. 3, табл. 4). Как видно из представленных референтных значений, обструктивные апноэ редко определяются в фазе спокойного сна и практически все фиксируемые обструктивные апноэ идентифицируются в фазе активного сна. Индекс обструктивных апноэ выше у детей самых младших возрастных групп: значение 50-го центиля распределения индекса обструктивных апноэ в фазе активного сна у детей первой недели жизни составляет 0,34 эпизода, а значение 97-го центиля – 1,72 эпизода за 1 ч времени сна. К концу первого года жизни эти показатели в фазе активного

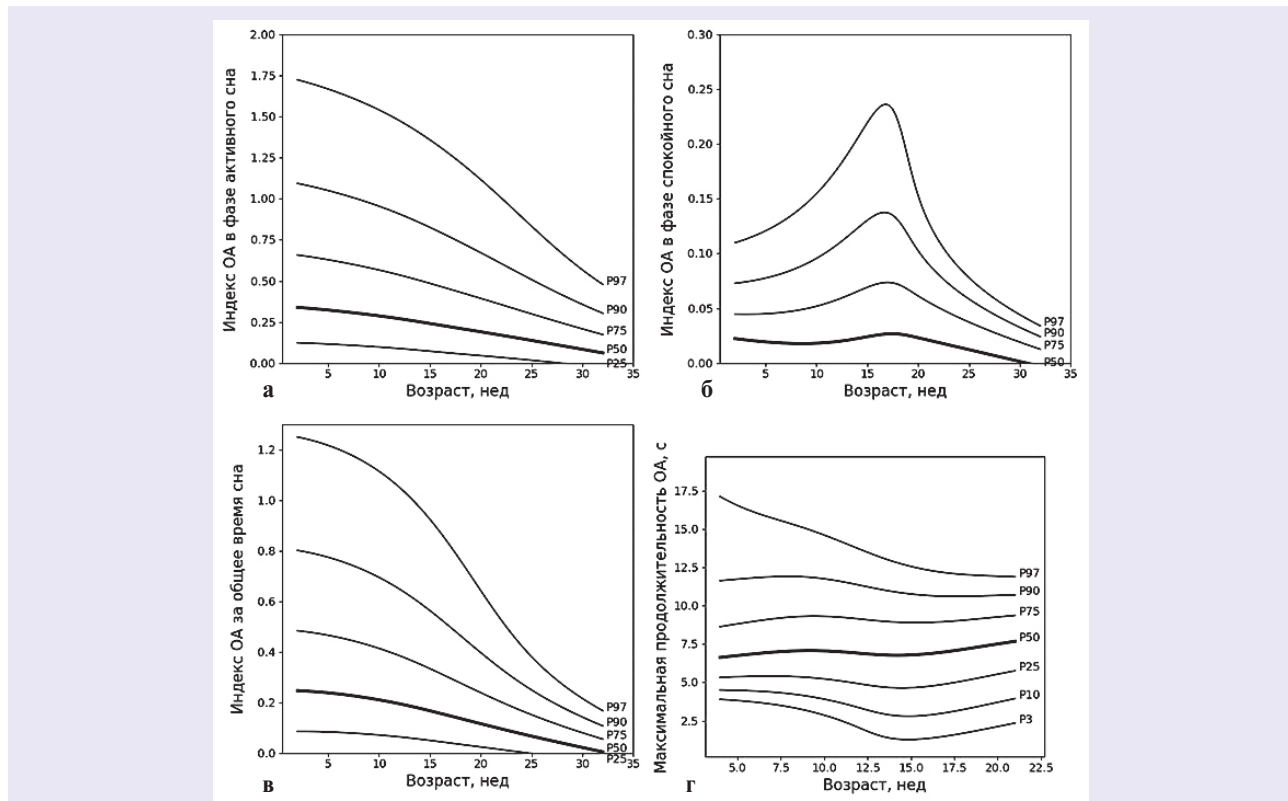


Рис. 3. Центильные кривые числа обструктивных апноэ (ОА) за 1 ч в различные фазы сна (а, б), за 1 ч общего времени сна (в) и максимальной продолжительности обструктивного апноэ (г).

Fig. 3. Centile curves of obstructive apneas number per 1 hour of sleep time in different sleep phases (а, б), per 1 hour of total sleep time (в) and of obstructive apnea maximal duration in sleep (г).

Таблица 4. Число обструктивных апноэ за 1 ч времени сна у детей первого года жизни
 Table 4. Obstructive apnea number per 1 hour of sleep time

Возраст, нед	Центили распределения														
	Активный сон					Спокойный сон					Общее время сна				
	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97
1	0,12	0,34	0,66	1,09	1,72	0,01	0,02	0,04	0,07	0,11	0,09	0,25	0,48	0,80	1,25
2	0,12	0,34	0,66	1,09	1,72	0,01	0,02	0,04	0,07	0,11	0,09	0,25	0,48	0,80	1,25
3	0,12	0,34	0,65	1,09	1,71	0,01	0,02	0,04	0,07	0,11	0,09	0,25	0,48	0,80	1,25
4	0,12	0,33	0,65	1,08	1,71	0,00	0,02	0,04	0,07	0,11	0,09	0,24	0,48	0,80	1,24
5	0,12	0,33	0,65	1,08	1,70	0,00	0,02	0,04	0,07	0,11	0,09	0,24	0,48	0,79	1,24
6	0,12	0,33	0,64	1,07	1,70	0,00	0,02	0,04	0,07	0,11	0,09	0,24	0,48	0,79	1,24
7	0,12	0,33	0,64	1,07	1,69	0,00	0,02	0,04	0,08	0,12	0,08	0,24	0,47	0,79	1,23
8	0,12	0,33	0,64	1,06	1,69	0,00	0,02	0,04	0,08	0,12	0,08	0,24	0,47	0,78	1,23
9	0,12	0,33	0,64	1,06	1,68	0,00	0,02	0,04	0,08	0,12	0,08	0,24	0,47	0,78	1,23
10	0,12	0,32	0,63	1,05	1,67	0,00	0,02	0,04	0,08	0,12	0,08	0,24	0,47	0,78	1,22
11	0,12	0,32	0,63	1,05	1,67	0,00	0,02	0,05	0,08	0,12	0,08	0,24	0,47	0,77	1,22
12	0,12	0,32	0,63	1,05	1,66	0,00	0,02	0,05	0,08	0,12	0,08	0,24	0,46	0,77	1,21
13	0,11	0,32	0,62	1,04	1,65	0,00	0,02	0,05	0,08	0,12	0,08	0,24	0,46	0,77	1,21
14	0,11	0,32	0,62	1,03	1,65	0,00	0,02	0,05	0,08	0,13	0,08	0,23	0,46	0,76	1,20
15	0,11	0,31	0,62	1,03	1,64	0,00	0,02	0,05	0,08	0,13	0,08	0,23	0,46	0,76	1,20
16	0,11	0,31	0,61	1,02	1,63	0,00	0,02	0,05	0,08	0,13	0,08	0,23	0,45	0,76	1,19
17	0,11	0,31	0,61	1,02	1,63	0,00	0,02	0,05	0,08	0,13	0,08	0,23	0,45	0,75	1,19
18	0,11	0,31	0,60	1,01	1,62	0,00	0,02	0,05	0,08	0,13	0,08	0,23	0,45	0,75	1,18
19	0,11	0,31	0,60	1,01	1,61	0,00	0,02	0,05	0,08	0,13	0,08	0,23	0,44	0,74	1,18
20	0,11	0,30	0,60	1,00	1,60	0,00	0,02	0,05	0,09	0,14	0,08	0,22	0,44	0,74	1,17
21	0,11	0,30	0,59	1,00	1,60	0,00	0,02	0,05	0,09	0,14	0,08	0,22	0,44	0,73	1,16
22	0,10	0,30	0,59	0,99	1,59	0,00	0,02	0,05	0,09	0,14	0,08	0,22	0,43	0,73	1,16
23	0,10	0,30	0,59	0,98	1,58	0,00	0,02	0,05	0,09	0,14	0,08	0,22	0,43	0,72	1,15
24	0,10	0,30	0,58	0,98	1,57	0,00	0,02	0,05	0,09	0,15	0,07	0,22	0,43	0,72	1,14
25	0,10	0,29	0,58	0,97	1,56	0,00	0,02	0,05	0,09	0,15	0,07	0,22	0,42	0,71	1,13
26	0,10	0,29	0,57	0,96	1,55	0,00	0,02	0,05	0,09	0,15	0,07	0,21	0,42	0,70	1,13
27	0,10	0,29	0,57	0,96	1,55	0,00	0,02	0,05	0,09	0,15	0,07	0,21	0,42	0,70	1,12
28	0,10	0,29	0,56	0,95	1,54	0,00	0,02	0,05	0,10	0,16	0,07	0,21	0,41	0,69	1,11
29	0,10	0,28	0,56	0,94	1,53	0,00	0,02	0,05	0,10	0,16	0,07	0,21	0,41	0,68	1,10
30	0,09	0,28	0,56	0,94	1,52	0,00	0,02	0,05	0,10	0,16	0,07	0,20	0,40	0,68	1,09
31	0,09	0,28	0,55	0,93	1,51	0,00	0,02	0,05	0,10	0,17	0,07	0,20	0,40	0,67	1,08
32	0,09	0,28	0,55	0,92	1,50	0,00	0,02	0,06	0,10	0,17	0,07	0,20	0,39	0,66	1,07
33	0,09	0,27	0,54	0,92	1,49	0,00	0,02	0,06	0,11	0,17	0,07	0,20	0,39	0,66	1,06
34	0,09	0,27	0,54	0,91	1,48	0,00	0,02	0,06	0,11	0,18	0,06	0,20	0,39	0,65	1,05
35	0,09	0,27	0,53	0,90	1,47	0,00	0,02	0,06	0,11	0,18	0,06	0,19	0,38	0,64	1,04
36	0,09	0,26	0,53	0,89	1,45	0,00	0,02	0,06	0,11	0,18	0,06	0,19	0,38	0,63	1,03
37	0,08	0,26	0,52	0,88	1,44	0,00	0,02	0,06	0,11	0,19	0,06	0,19	0,37	0,63	1,02
38	0,08	0,26	0,52	0,88	1,43	0,00	0,02	0,06	0,12	0,19	0,06	0,18	0,37	0,62	1,01
39	0,08	0,26	0,51	0,87	1,42	0,00	0,02	0,06	0,12	0,20	0,06	0,18	0,36	0,61	0,99

Окончание таблицы 4.

Возраст, нед	Центили распределения														
	Активный сон					Спокойный сон					Общее время сна				
	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97
40	0,08	0,25	0,51	0,86	1,41	0,00	0,02	0,06	0,12	0,20	0,06	0,18	0,36	0,60	0,98
41	0,08	0,25	0,50	0,85	1,40	0,00	0,02	0,07	0,12	0,21	0,05	0,18	0,35	0,59	0,97
42	0,08	0,25	0,50	0,84	1,38	0,00	0,02	0,07	0,13	0,21	0,05	0,17	0,34	0,58	0,95
43	0,07	0,24	0,49	0,83	1,37	0,00	0,02	0,07	0,13	0,22	0,05	0,17	0,34	0,57	0,94
44	0,07	0,24	0,48	0,83	1,36	0,00	0,02	0,07	0,13	0,22	0,05	0,17	0,33	0,56	0,92
45	0,07	0,24	0,48	0,82	1,35	0,00	0,02	0,07	0,13	0,22	0,05	0,16	0,33	0,55	0,91
46	0,07	0,23	0,47	0,81	1,33	0,00	0,03	0,07	0,13	0,23	0,05	0,16	0,32	0,54	0,89
47	0,07	0,23	0,47	0,80	1,32	0,00	0,03	0,07	0,14	0,23	0,05	0,16	0,32	0,53	0,88
48	0,07	0,23	0,46	0,79	1,30	0,00	0,03	0,07	0,14	0,23	0,04	0,15	0,31	0,52	0,86
49	0,06	0,23	0,46	0,78	1,29	0,00	0,03	0,07	0,14	0,24	0,04	0,15	0,31	0,51	0,85
50	0,06	0,22	0,45	0,77	1,28	0,00	0,03	0,07	0,14	0,24	0,04	0,15	0,30	0,50	0,83
51	0,06	0,22	0,45	0,76	1,26	0,00	0,03	0,07	0,14	0,24	0,04	0,15	0,29	0,49	0,81
52	0,06	0,22	0,44	0,75	1,25	0,00	0,03	0,07	0,14	0,23	0,04	0,14	0,29	0,48	0,79

сна составляют соответственно 0,22 и 1,25 эпизода обструктивных апноэ за 1 ч. Примечательно, что в возрасте 15–20 нед выявляется некоторое учащение обструктивных апноэ в фазе спокойного сна у детей. Отмечалось, что в этом возрастном промежутке частота обструктивных апноэ в целом несколько выше у мальчиков [13].

Приведены референтные значения максимальной продолжительности обструктивных апноэ (см. рис. 3, табл. 5). Как следует из представленных данных, значение 50-го центиля распределения максимальной продолжительности обструктивных апноэ на первом году жизни было близко к 7 с, а значение 97-го центиля распределения достигало 17 с у детей самых младших возрастных групп. Приводятся данные, согласно которым средняя продолжительность обструктивных апноэ во время сна у детей первого месяца жизни составляет 5,9 с [4], а у детей 1 и 3 мес – 5,1 с [1].

Еще более редким респираторным феноменом, наблюдаемым во время сна у детей первого года жизни, считаются смешанные апноэ. Приведены референтные значения частоты смешанных апноэ за 1 ч времени сна в целом и в его отдельные фазы (рис. 4, табл. 6). Смешанные апноэ в основном фиксируются в фазе активного сна, чаще у детей самых младших возрастных групп, при этом значение 50-го центиля индекса смешанных апноэ за 1 ч активного сна у детей первой недели жизни составляет лишь 0,19 за 1 ч времени сна, приближаясь к нулю к концу первого года жизни.

Патогенетически обструктивные и смешанные апноэ достаточно сопоставимы, поэтому нередко рассматриваются совместно как обструктивные респираторные события. Рассчитанные референтные значения обструктивных респираторных

событий во время сна у детей первого года жизни свидетельствуют, что значение 50-го центиля распределения индекса обструктивных респираторных событий достигает 0,5 за 1 ч общего времени сна у детей в возрасте 1 нед, а затем снижается на протяжении первого года жизни, составляя к концу первого года 0,24 за 1 ч сна. Значение 97-го центиля распределения составляет 2,52 за 1 ч сна у детей 1-й недели жизни, снижаясь до 1,3 к концу первого года жизни.

Уменьшение с возрастом индекса обструктивных и смешанных апноэ выявлялось в ходе предыдущих исследований [3, 13]. В исследованиях некоторых авторов среднее значение индекса обструктивных апноэ было близким к нулю у детей первого года жизни [3]. В других исследованиях среднее значение индекса обструктивных апноэ было 0,15 за 1 ч времени сна у детей в возрасте 2 нед, а в дальнейшем снижалось до 0 к 8 мес жизни ребенка [13]. Значение 90-го центиля распределения индекса обструктивных апноэ составляло от 0,6 до 0,7 за 1 ч времени сна у детей в возрасте 2 нед и снижалось до значений от 0,2 до 0,4 к 2–3 мес жизни детей [6, 13]. Средние значения индекса смешанных апноэ, по данным исследователей, были близкими к нулевым у младенцев всех возрастных групп [6, 13]. Значения 90-го центиля распределения индекса смешанных апноэ составляло 0,3–0,5 эпизода за 1 ч сна в возрасте 2 нед и снижалось до 0,2–0,4 к 2–3 мес [6, 13]. В целом индексы обструктивных и смешанных апноэ имели максимальные значения в периоде новорожденности. Продолжительность обструктивных и смешанных апноэ также имела тенденцию к снижению с возрастом [6, 13].

Таблица 5. Максимальная продолжительность обструктивного апноэ во время сна у детей первого года жизни, с
Table 5. Obstructive apnea maximal duration during sleep in infants, sec

Возраст, нед	Центили распределения						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
1	3,9	4,5	5,3	6,6	8,6	11,6	17,1
2	3,9	4,5	5,3	6,7	8,7	11,7	17,0
3	3,9	4,5	5,4	6,7	8,7	11,7	16,9
4	3,9	4,5	5,4	6,7	8,7	11,7	16,8
5	3,9	4,5	5,4	6,7	8,8	11,7	16,7
6	3,8	4,5	5,4	6,7	8,8	11,7	16,6
7	3,8	4,5	5,4	6,8	8,8	11,7	16,5
8	3,8	4,5	5,4	6,8	8,9	11,8	16,4
9	3,8	4,5	5,4	6,8	8,9	11,8	16,4
10	3,8	4,5	5,4	6,8	8,9	11,8	16,3
11	3,8	4,5	5,4	6,8	8,9	11,8	16,2
12	3,7	4,5	5,4	6,9	9,0	11,8	16,1
13	3,7	4,4	5,4	6,9	9,0	11,8	16,1
14	3,7	4,4	5,4	6,9	9,0	11,8	16,0
15	3,7	4,4	5,4	6,9	9,1	11,9	15,9
16	3,6	4,4	5,4	6,9	9,1	11,9	15,9
17	3,6	4,4	5,4	7,0	9,1	11,9	15,8
18	3,6	4,4	5,4	7,0	9,1	11,9	15,7
19	3,6	4,4	5,4	7,0	9,2	11,9	15,7
20	3,5	4,4	5,4	7,0	9,2	11,9	15,6
21	3,5	4,3	5,4	7,0	9,2	11,9	15,6
22	3,5	4,3	5,4	7,0	9,2	11,9	15,5
23	3,5	4,3	5,4	7,0	9,2	11,9	15,5
24	3,4	4,3	5,4	7,0	9,3	11,9	15,4
25	3,4	4,3	5,4	7,1	9,3	11,9	15,3
26	3,3	4,2	5,4	7,1	9,3	11,9	15,3
27	3,3	4,2	5,4	7,1	9,3	11,9	15,2
28	3,3	4,2	5,4	7,1	9,3	11,9	15,2
29	3,2	4,2	5,4	7,1	9,3	11,9	15,1
30	3,2	4,1	5,3	7,1	9,3	11,9	15,0
31	3,1	4,1	5,3	7,1	9,3	11,9	15,0
32	3,1	4,1	5,3	7,1	9,3	11,8	14,9
33	3,0	4,0	5,3	7,1	9,3	11,8	14,8
34	3,0	4,0	5,3	7,1	9,3	11,8	14,8
35	2,9	4,0	5,3	7,1	9,3	11,8	14,7
36	2,9	3,9	5,2	7,1	9,3	11,8	14,6
37	2,8	3,9	5,2	7,1	9,3	11,7	14,5
38	2,7	3,8	5,2	7,0	9,3	11,7	14,5
39	2,7	3,8	5,2	7,0	9,3	11,7	14,4
40	2,6	3,7	5,1	7,0	9,3	11,6	14,3
41	2,6	3,7	5,1	7,0	9,3	11,6	14,2
42	2,5	3,7	5,1	7,0	9,2	11,6	14,2
43	2,4	3,6	5,1	7,0	9,2	11,5	14,1
44	2,3	3,6	5,0	7,0	9,2	11,5	14,0
45	2,3	3,5	5,0	7,0	9,2	11,5	13,9
46	2,2	3,4	5,0	6,9	9,2	11,4	13,8
47	2,1	3,4	4,9	6,9	9,2	11,4	13,8
48	2,0	3,3	4,9	6,9	9,1	11,3	13,7
49	1,9	3,3	4,9	6,9	9,1	11,3	13,6
50	1,9	3,2	4,8	6,9	9,1	11,3	13,5
51	1,8	3,2	4,8	6,9	9,1	11,2	13,4
52	1,7	3,1	4,8	6,8	9,1	11,2	13,4

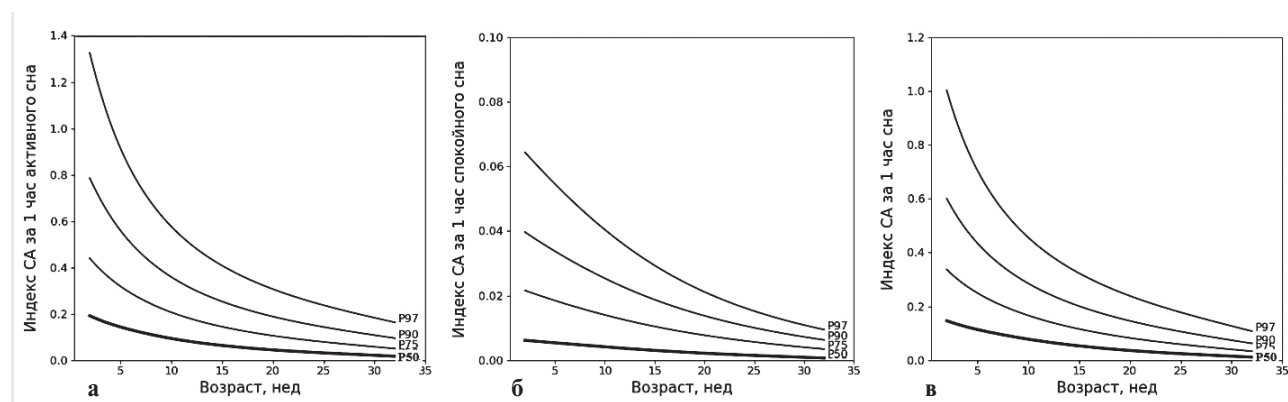


Рис. 4. Центильные кривые частоты смешанных апноэ (СА) за 1 ч отдельных фаз сна (а, б) и за 1 ч общего времени сна (в).
Fig. 4. Centile curves of the mixed apnea number per 1 hour of sleep time in different sleep phases (а, б) and per 1 hour of total sleep time (в).

Таблица 6. Частота смешанных апноэ за 1 ч отдельных фаз сна и общего времени сна у детей первого года жизни
 Table 6. Mixed apnea number per 1 hour of sleep time in different sleep phases and per 1 hour of total sleep time

Возраст, нед	Центили распределения														
	Активный сон					Спокойный сон					Весь сон				
	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97
1	0,02	0,19	0,44	0,79	1,33	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,15	0,34	0,60	1,00
2	0,02	0,19	0,42	0,76	1,27	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,14	0,33	0,58	0,96
3	0,02	0,18	0,41	0,73	1,22	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,14	0,32	0,56	0,93
4	0,02	0,17	0,40	0,71	1,18	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,14	0,31	0,54	0,89
5	0,02	0,17	0,38	0,68	1,13	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,13	0,30	0,52	0,86
6	0,02	0,16	0,37	0,66	1,09	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,13	0,29	0,51	0,83
7	0,02	0,16	0,36	0,64	1,05	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,13	0,28	0,49	0,80
8	0,02	0,16	0,35	0,62	1,01	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,02	0,12	0,27	0,48	0,78
9	0,02	0,15	0,34	0,60	0,98	0,00	0,01	0,02	0,03	0,06	0,02	0,12	0,26	0,46	0,75
10	0,02	0,15	0,33	0,58	0,94	0,00	0,01	0,02	0,03	0,06	0,02	0,12	0,26	0,45	0,73
11	0,02	0,14	0,32	0,56	0,91	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,11	0,25	0,43	0,70
12	0,02	0,14	0,31	0,54	0,88	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,11	0,24	0,42	0,68
13	0,02	0,14	0,30	0,53	0,86	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,11	0,24	0,41	0,66
14	0,02	0,13	0,29	0,51	0,83	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,11	0,23	0,40	0,64
15	0,02	0,13	0,28	0,50	0,80	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,10	0,22	0,39	0,63
16	0,02	0,13	0,28	0,48	0,78	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,10	0,22	0,38	0,61
17	0,02	0,12	0,27	0,47	0,76	0,00	0,00	0,02	0,03	0,05	0,02	0,10	0,21	0,37	0,59
18	0,02	0,12	0,26	0,46	0,74	0,00	0,00	0,02	0,03	0,05	0,02	0,10	0,21	0,36	0,58
19	0,02	0,12	0,26	0,44	0,72	0,00	0,00	0,02	0,03	0,05	0,02	0,10	0,20	0,35	0,56
20	0,02	0,11	0,25	0,43	0,70	0,00	0,00	0,02	0,03	0,05	0,02	0,09	0,20	0,34	0,55
21	0,02	0,11	0,24	0,42	0,68	0,00	0,00	0,02	0,03	0,05	0,02	0,09	0,19	0,33	0,53
22	0,02	0,11	0,24	0,41	0,66	0,00	0,00	0,02	0,03	0,04	0,02	0,09	0,19	0,32	0,52
23	0,02	0,11	0,23	0,40	0,64	0,00	0,00	0,02	0,03	0,04	0,02	0,09	0,18	0,32	0,51
24	0,02	0,10	0,22	0,39	0,63	0,00	0,00	0,01	0,03	0,04	0,02	0,08	0,18	0,31	0,49
25	0,02	0,10	0,22	0,38	0,61	0,00	0,00	0,01	0,03	0,04	0,02	0,08	0,18	0,30	0,48
26	0,02	0,10	0,21	0,37	0,60	0,00	0,00	0,01	0,03	0,04	0,02	0,08	0,17	0,30	0,47
27	0,02	0,10	0,21	0,36	0,58	0,00	0,00	0,01	0,03	0,04	0,02	0,08	0,17	0,29	0,46
28	0,02	0,09	0,20	0,35	0,57	0,00	0,00	0,01	0,03	0,04	0,02	0,08	0,16	0,28	0,45
29	0,02	0,09	0,20	0,35	0,56	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,02	0,08	0,16	0,28	0,44
30	0,02	0,09	0,19	0,34	0,54	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,02	0,07	0,16	0,27	0,43
31	0,01	0,09	0,19	0,33	0,53	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,02	0,07	0,15	0,26	0,42
32	0,01	0,08	0,19	0,32	0,52	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,02	0,07	0,15	0,26	0,41
33	0,01	0,08	0,18	0,32	0,51	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,02	0,07	0,15	0,25	0,40
34	0,01	0,08	0,18	0,31	0,50	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,01	0,07	0,14	0,25	0,39
35	0,01	0,08	0,17	0,30	0,49	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,07	0,14	0,24	0,39
36	0,01	0,08	0,17	0,30	0,48	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,14	0,24	0,38
37	0,01	0,07	0,17	0,29	0,47	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,13	0,23	0,37
38	0,01	0,07	0,16	0,28	0,46	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,13	0,23	0,36

Окончание таблицы 6.

Возраст, нед	Центили распределения														
	Активный сон					Спокойный сон					Весь сон				
	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97	C25	C50	C75	C90	C97
39	0,01	0,07	0,16	0,28	0,45	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,13	0,22	0,36
40	0,01	0,07	0,16	0,27	0,44	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,13	0,22	0,35
41	0,01	0,07	0,15	0,27	0,43	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,12	0,21	0,34
42	0,01	0,07	0,15	0,26	0,42	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,06	0,12	0,21	0,34
43	0,01	0,07	0,15	0,26	0,42	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,12	0,20	0,33
44	0,01	0,06	0,14	0,25	0,41	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,12	0,20	0,32
45	0,01	0,06	0,14	0,25	0,40	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,11	0,20	0,32
46	0,01	0,06	0,14	0,24	0,39	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,11	0,19	0,31
47	0,01	0,06	0,14	0,24	0,39	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,11	0,19	0,31
48	0,01	0,06	0,13	0,23	0,38	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,11	0,19	0,30
49	0,01	0,06	0,13	0,23	0,37	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,10	0,18	0,29
50	0,01	0,06	0,13	0,23	0,37	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,10	0,18	0,29
51	0,01	0,05	0,13	0,22	0,36	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05	0,10	0,18	0,28
52	0,01	0,05	0,12	0,22	0,35	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,02	0,15	0,34	0,60	1,00

Обструктивные и смешанные апноэ чаще наблюдаются у младенцев, родившихся в исходе преждевременных родов, и частота этих апноэ снижается в течение первого года жизни. Приводятся данные, согласно которым у детей, родившихся доношенными, частота обструктивных и смешанных апноэ составляет 0,6 за 1 ч в возрасте 3 нед, 1,1 за 1 ч в возрасте 6 нед, 0,4 за 1 ч в возрасте 3 мес и 0,2 за 1 ч в возрасте 6 мес [14]. Сходные данные применительно к детям, родившимся доношенными, приводят и другие авторы: 0,7 за 1 ч в возрасте 1 мес, 0,6 за 1 ч в возрасте 3 мес и 0,2 за 1 ч в возрасте 6 мес [15]. У детей, родившихся недоношенными, обструктивные апноэ с частотой 1 за 1 ч наблюдались при постконцепционном возрасте 40 нед, 0,7 за 1 ч при постконцепционном возрасте 44 нед и 0,5 за 1 ч при постконцепционном возрасте 52 нед [15]. Обструктивные апноэ сочетаются с более выраженными, чем центральные апноэ той же продолжительности, десатурацией и снижением частоты сердечных сокращений.

Таким образом, у детей первого года жизни центральные апноэ фиксируются чаще, чем обструктивные респираторные события. Обструктивные апноэ наблюдаются редко у детей первого года жизни. Достаточно редко они определяются и у детей более старших возрастных групп [2, 16]. Среди детей 1–18 лет обструктивные апноэ наблюдались у 18% обследованных, при этом среднее значение индекса обструктивных апноэ составляло 0,1 за 1 ч времени сна, а продолжительность отдельного эпизода апноэ не превышала 10 с и не коррелировала с возрастом детей [17]. В то же время центральные апноэ продолжительностью 5 с и более наблюдались практи-

чески у всех детей этой возрастной группы, их число составляло от 3 до 40 за ночь. Центральные апноэ фиксировались преимущественно в фазе быстрого сна. Смешанные апноэ в норме у детей и подростков не фиксировались [17]. Сопоставляя соотношение отдельных видов апноэ у клинически здоровых детей в возрасте 1–15 лет, авторы выявили, что центральные апноэ составляли 89% регистрируемых апноэ во время сна [18]. Обструктивные апноэ отмечались лишь у 4% клинически здоровых детей, и они не были связаны с конкретной фазой сна [18]. При наличии обструктивных апноэ у детей индекс обструктивных апноэ составлял от 0,37 до 0,56 [17, 18]. В то же время у взрослых, в отличие от детей, обструктивные апноэ наблюдаются чаще, и их частота увеличивается с возрастом.

Из приведенных референтных значений обструктивных респираторных событий во время сна у детей первого года жизни и данных литературы следует, что критерии для констатации патологических обструктивных нарушений дыхания, принятые в терапевтической практике, неприемлемы для детей раннего возраста. Так, в терапевтической практике патологическими принято считать обструктивные апноэ длительностью более 10 с, частота которых превышает 5 за 1 ч времени сна. По мнению некоторых исследователей, пороговой частотой обструктивных апноэ можно считать даже 10 апноэ за 1 ч времени сна, причем регистрируемая частота обструктивных апноэ увеличивается с возрастом. В то же время результаты полисомнографических исследований у детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет свидетельствуют, что частота обструктивных апноэ за 1 ч времени сна не должна в норме превышать 1 эпизода [17] и, по мнению иссле-

дователей, частота обструктивных и смешанных апноэ, превышающая 1 за 1 ч общего времени сна, независимо от длительности апноэ, должна рассматриваться как патологическое явление [19].

Необходимо также отметить, что при полисомнографическом обследовании младенцев весьма затруднено определение обструктивных гипопноэ и реакции пробуждения (arousal), связанной с респираторным усилием, учет которых требуется для констатации гипопноэ [8]. В соответствии с принятыми критериями гипопноэ у детей диагностируется при снижении потока воздуха более чем на 50% (по данным назального датчика воздушного давления), которое сопровождается реакцией пробуждения или десатурацией, превышающей 3% [8]. В связи с этим в большинстве исследований, связанных с референтными показателями для детей первого года жизни, рассматриваются лишь обструктивные и смешанные апноэ, фиксируемые при помощи термисторных датчиков, а обструктивные гипопноэ регистрируются и учитываются не всегда. По этой причине референтные показатели в данном возрасте, как правило, основаны на учете лишь индекса апноэ, а не индекса апноэ/гипопноэ, как у взрослых. В то же время при возможности учета обструктивных гипопноэ рассчитывают индекс обструктивных апноэ/гипопноэ. В этих случаях индекс обструктивных апноэ/гипопноэ, превышающий 1,5 события за 1 ч времени сна, предложено рассматривать как патологию (для взрослых пороговым значением принято считать индекс более 5 эпизодов за 1 ч времени сна) [20]. Индекс апноэ/гипопноэ у детей в диапазоне от 1,5 до ≤ 5 за 1 ч времени сна предложено трактовать как умеренные нарушения, в диапазоне от 5 до ≤ 10 – как нарушения средней тяжести, выше 10 – как тяжелые обструктивные расстройства дыхания [20].

Рассчитаны референтные значения суммарной плотности всех видов апноэ, фиксируемых у детей первого года жизни во время сна. Значения 50-го центиля распределения составляют около 3 мин за 100 мин сна у детей первой недели жизни, и к концу первого года жизни этот показатель снижается приблизительно до 1,6 мин за 100 мин времени сна. В последующие возрастные периоды плотность апноэ продолжает снижаться и, по данным исследователей, у детей 12–18 мес среднее значение этого показателя составляло около 0,5 мин за 100 мин времени сна [21].

Реакция пробуждения (arousal) в норме представляет собой важный защитный механизм в ответ на возникающие нарушения дыхания. Спонтанные реакции пробуждения встречаются в норме в фазе как спокойного, так и активного сна. У новорожденных детей, родившихся доношенными или недоношенными, частота реакций пробуждения, фиксируемых по изменению поведения ребенка, составляет 0,23 эпизода в 1 мин. Частота таких реакций возрастает до 0,59 эпизода в 1 мин в периоды сна, сопровождающиеся апноэ, причем частота увеличивается по мере увеличения продолжительности эпизодов апноэ. Реакция пробуждения приводит к прекращению апноэ, однако последнее возможно и без нее, что наблюдается у младенцев первых месяцев жизни [22]. Повышение содержания CO_2 в крови служит сильным стимулом формирования реакции пробуждения, что, как полагают, играет критическую роль в прерывании эпизода апноэ и связано с воздействием CO_2 на периферические рецепторы. Гипоксия стимулирует реакцию пробуждения у младенцев в меньшей степени.

Большой практический интерес представляет исследование показателей насыщения крови кислородом (сатурации)

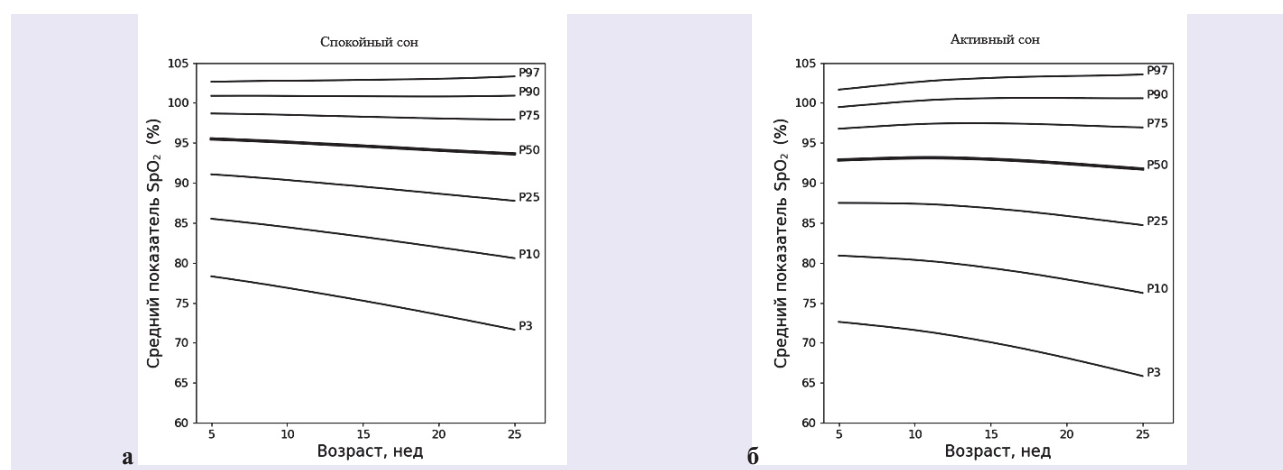


Рис. 5. Центильные кривые базовой сатурации в различные фазы сна.

а – спокойный сон; б – активный сон.

Fig. 5. Centile curves of basal saturation in different sleep phases.

а – quite sleep; б – active sleep.

Таблица 7. Базовая сатурация в различные фазы сна

Table 7. Basal saturation in different sleep phases

Возраст, нед	Центили распределения													
	Спокойный сон							Активный сон						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
1	78,3	85,5	91,1	95,5	98,7	100,9	102,7	72,6	80,9	87,5	92,9	96,8	99,5	101,7
2	78,3	85,5	91,0	95,5	98,7	100,9	102,7	72,6	80,9	87,5	92,9	96,8	99,5	101,7
3	78,2	85,4	91,0	95,5	98,7	100,9	102,7	72,5	80,9	87,5	92,9	96,8	99,5	101,7
4	78,2	85,4	91,0	95,5	98,7	100,9	102,7	72,5	80,8	87,5	92,9	96,8	99,6	101,8
5	78,1	85,4	91,0	95,4	98,7	100,9	102,7	72,5	80,8	87,5	92,9	96,9	99,6	101,8
6	78,0	85,3	90,9	95,4	98,7	100,9	102,7	72,4	80,8	87,5	92,9	96,9	99,6	101,9
7	78,0	85,3	90,9	95,4	98,7	100,9	102,7	72,4	80,8	87,5	92,9	96,9	99,7	101,9
8	77,9	85,2	90,9	95,4	98,6	100,9	102,7	72,4	80,8	87,5	93,0	96,9	99,7	101,9
9	77,9	85,2	90,9	95,4	98,6	100,9	102,7	72,3	80,8	87,5	93,0	97,0	99,7	102,0
10	77,8	85,2	90,8	95,4	98,6	100,9	102,7	72,3	80,7	87,5	93,0	97,0	99,8	102,0
11	77,8	85,1	90,8	95,4	98,6	100,9	102,7	72,2	80,7	87,5	93,0	97,0	99,8	102,1
12	77,7	85,1	90,8	95,3	98,6	100,9	102,7	72,2	80,7	87,5	93,0	97,0	99,8	102,1
13	77,6	85,0	90,7	95,3	98,6	100,9	102,7	72,2	80,7	87,5	93,0	97,1	99,9	102,1
14	77,6	85,0	90,7	95,3	98,6	100,9	102,7	72,1	80,7	87,5	93,0	97,1	99,9	102,2
15	77,5	84,9	90,7	95,3	98,6	100,9	102,7	72,1	80,6	87,5	93,0	97,1	99,9	102,2
16	77,5	84,9	90,7	95,3	98,6	100,9	102,7	72,0	80,6	87,5	93,1	97,1	100,0	102,2
17	77,4	84,9	90,6	95,3	98,6	100,9	102,7	72,0	80,6	87,5	93,1	97,2	100,0	102,3
18	77,3	84,8	90,6	95,2	98,6	100,9	102,8	71,9	80,6	87,5	93,1	97,2	100,0	102,3
19	77,3	84,8	90,6	95,2	98,6	100,9	102,8	71,9	80,5	87,4	93,1	97,2	100,1	102,4
20	77,2	84,7	90,5	95,2	98,6	100,9	102,8	71,9	80,5	87,4	93,1	97,2	100,1	102,4
21	77,2	84,7	90,5	95,2	98,6	100,9	102,8	71,8	80,5	87,4	93,1	97,2	100,1	102,4
22	77,1	84,6	90,5	95,2	98,5	100,9	102,8	71,8	80,5	87,4	93,1	97,3	100,1	102,5
23	77,0	84,6	90,4	95,1	98,5	100,9	102,8	71,7	80,4	87,4	93,1	97,3	100,2	102,5
24	77,0	84,5	90,4	95,1	98,5	100,9	102,8	71,7	80,4	87,4	93,1	97,3	100,2	102,5
25	76,9	84,5	90,4	95,1	98,5	100,9	102,8	71,6	80,4	87,4	93,1	97,3	100,2	102,6
26	76,9	84,4	90,4	95,1	98,5	100,9	102,8	71,6	80,4	87,4	93,1	97,3	100,3	102,6
27	76,8	84,4	90,3	95,1	98,5	100,9	102,8	71,5	80,3	87,4	93,1	97,3	100,3	102,6
28	76,7	84,3	90,3	95,0	98,5	100,9	102,8	71,5	80,3	87,4	93,1	97,4	100,3	102,7
29	76,7	84,3	90,3	95,0	98,5	100,9	102,8	71,4	80,3	87,4	93,1	97,4	100,3	102,7
30	76,6	84,3	90,2	95,0	98,5	100,9	102,8	71,4	80,2	87,3	93,1	97,4	100,3	102,7
31	76,5	84,2	90,2	95,0	98,5	100,9	102,8	71,3	80,2	87,3	93,1	97,4	100,4	102,8
32	76,5	84,2	90,2	95,0	98,4	100,9	102,8	71,3	80,2	87,3	93,1	97,4	100,4	102,8
33	76,4	84,1	90,1	94,9	98,4	100,9	102,8	71,2	80,1	87,3	93,1	97,4	100,4	102,8
34	76,3	84,1	90,1	94,9	98,4	100,9	102,8	71,1	80,1	87,3	93,1	97,4	100,4	102,8
35	76,3	84,0	90,1	94,9	98,4	100,9	102,8	71,1	80,1	87,2	93,1	97,4	100,4	102,9
36	76,2	84,0	90,0	94,9	98,4	100,8	102,8	71,0	80,0	87,2	93,1	97,4	100,5	102,9
37	76,2	83,9	90,0	94,9	98,4	100,8	102,8	71,0	80,0	87,2	93,1	97,4	100,5	102,9
38	76,1	83,9	90,0	94,8	98,4	100,8	102,8	70,9	79,9	87,2	93,1	97,5	100,5	102,9

Окончание таблицы 7.

Возраст, нед	Центили распределения													
	Спокойный сон							Активный сон						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
39	76,0	83,8	89,9	94,8	98,4	100,8	102,8	70,8	79,9	87,2	93,1	97,5	100,5	102,9
40	76,0	83,8	89,9	94,8	98,4	100,8	102,8	70,8	79,8	87,1	93,1	97,5	100,5	103,0
41	75,9	83,7	89,9	94,8	98,4	100,8	102,8	70,7	79,8	87,1	93,1	97,5	100,5	103,0
42	75,8	83,7	89,8	94,8	98,4	100,8	102,8	70,6	79,8	87,1	93,1	97,5	100,5	103,0
43	75,8	83,6	89,8	94,8	98,3	100,8	102,8	70,6	79,7	87,1	93,1	97,5	100,5	103,0
44	75,7	83,6	89,8	94,7	98,3	100,8	102,8	70,5	79,7	87,0	93,0	97,5	100,5	103,0
45	75,6	83,5	89,7	94,7	98,3	100,8	102,8	70,4	79,6	87,0	93,0	97,5	100,6	103,0
46	75,6	83,5	89,7	94,7	98,3	100,8	102,9	70,4	79,6	87,0	93,0	97,5	100,6	103,1
47	75,5	83,4	89,7	94,7	98,3	100,8	102,9	70,3	79,5	86,9	93,0	97,5	100,6	103,1
48	75,4	83,4	89,6	94,7	98,3	100,8	102,9	70,2	79,5	86,9	93,0	97,5	100,6	103,1
49	75,4	83,3	89,6	94,6	98,3	100,8	102,9	70,2	79,4	86,9	93,0	97,5	100,6	103,1
50	75,3	83,3	89,6	94,6	98,3	100,8	102,9	70,1	79,4	86,8	93,0	97,5	100,6	103,1
51	75,2	83,2	89,5	94,6	98,3	100,8	102,9	70,0	79,3	86,8	93,0	97,5	100,6	103,1
52	75,2	83,2	89,5	94,6	98,3	100,8	102,9	70,0	79,3	86,8	92,9	97,5	100,6	103,2

во время сна, так как изменение этой характеристики может косвенно отражать респираторные нарушения. Приведены референтные показатели базовой сатурации у детей первого года жизни в различных фазах сна, полученные по данным пульсоксиметрии (рис. 5, табл. 7). Как следует из представленных данных, насыщение крови кислородом несколько выше в фазе спокойного сна по сравнению с фазой активного сна и в целом мало меняется на протяжении первого года жизни. Ранее отмечалось, что у здоровых доношенных новорожденных насыщение крови кислородом статистически достоверно ниже, а вариация показателей насыщения крови кислородом статистически достоверно выше в фазе активного сна. Средняя базовая сатурация, определяемая по данным пульсоксиметрии (SpO_2) во время сна у доношенных новорожденных детей, составляла 98% (10–90-й центили: 95–100%), а среднее минимальное значение составляло 83% (10–90-й центили: 78–87%) [23]. Кратковременные эпизоды снижения SpO_2 до уровня менее 90% и общей продолжительностью примерно 6 с за 1 ч времени сна выявлялись у большинства доношенных новорожденных детей во время эпизодов периодического дыхания, после естественных респираторных пауз и преимущественно в фазе активного сна [23]. Среднее значение сатурации, определенной на основании пульсоксиметрии, по данным различных авторов, составляет у детей первого месяца жизни от 92,5 до 98,3%. В возрасте от 5 нед до 6 мес значение SpO_2 находилось в диапазоне от 99,6 до 99,9% [24]. У детей

в возрасте от 1 года до 1,5 лет среднее значение составило 98% [2].

Приведены референтные значения индекса десатурации, отражающего число эпизодов снижения SpO_2 на 3% и более за 1 ч времени сна (рис. 6, табл. 8). Как видно, у детей в возрасте 1 нед значение 50-го центиля распределения этого показателя составляет 3,9 эпизода за 1 ч сна, а значение 97 центиля распределения – 12,1 эпизода за 1 ч сна; к концу первого года жизни значение 50-го центиля распределения снижается до 2,2 эпизода за 1 ч времени сна, а значение 97-го центиля распределения составляет 7 эпизодов за 1 ч времени сна. Отмечается, что эпизоды десатурации становятся

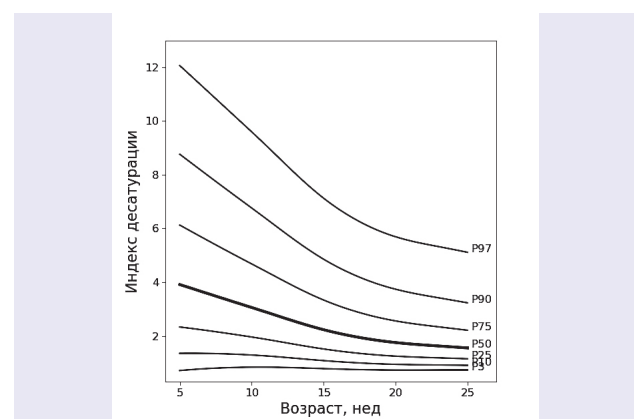


Рис. 6. Центильные кривые индекса десатурации (числа эпизодов десатурации $\geq 3\%$ за 1 ч времени сна).

Fig. 6. Centile curves of desaturation index (number of desaturation episodes $\geq 3\%$ per 1 hour of total sleep time).

Таблица 8. Индекс десатурации (число эпизодов десатурации $\geq 3\%$ за 1 ч времени сна)
Table 8. Desaturation index (number of desaturation episodes $\geq 3\%$ per 1 hour of total sleep time)

Возраст, нед	Центили распределения						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
1	0,7	1,4	2,3	3,9	6,1	8,8	12,1
2	0,7	1,4	2,3	3,9	6,1	8,7	12,0
3	0,7	1,4	2,3	3,8	6,0	8,6	11,9
4	0,7	1,4	2,3	3,8	5,9	8,5	11,8
5	0,7	1,4	2,3	3,8	5,9	8,4	11,7
6	0,8	1,4	2,3	3,7	5,8	8,4	11,6
7	0,8	1,4	2,3	3,7	5,8	8,3	11,5
8	0,8	1,4	2,2	3,7	5,7	8,2	11,4
9	0,8	1,4	2,2	3,6	5,6	8,1	11,3
10	0,8	1,4	2,2	3,6	5,6	8,0	11,2
11	0,8	1,3	2,2	3,6	5,5	7,9	11,1
12	0,8	1,3	2,2	3,5	5,5	7,9	11,0
13	0,8	1,3	2,2	3,5	5,4	7,8	10,9
14	0,8	1,3	2,1	3,5	5,4	7,7	10,8
15	0,8	1,3	2,1	3,4	5,3	7,6	10,7
16	0,8	1,3	2,1	3,4	5,2	7,5	10,6
17	0,8	1,3	2,1	3,4	5,2	7,5	10,5
18	0,8	1,3	2,1	3,3	5,1	7,4	10,4
19	0,8	1,3	2,1	3,3	5,1	7,3	10,3
20	0,8	1,3	2,1	3,3	5,0	7,2	10,2
21	0,8	1,3	2,0	3,2	5,0	7,1	10,1
22	0,8	1,3	2,0	3,2	4,9	7,1	10,0
23	0,8	1,3	2,0	3,2	4,8	7,0	9,9
24	0,8	1,3	2,0	3,1	4,8	6,9	9,8
25	0,8	1,3	2,0	3,1	4,7	6,8	9,7
26	0,8	1,3	2,0	3,0	4,7	6,7	9,6

Возраст, нед	Центили распределения						
	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
27	0,8	1,3	1,9	3,0	4,6	6,7	9,5
28	0,8	1,3	1,9	3,0	4,6	6,6	9,4
29	0,8	1,3	1,9	2,9	4,5	6,5	9,3
30	0,8	1,3	1,9	2,9	4,4	6,4	9,2
31	0,8	1,3	1,9	2,9	4,4	6,3	9,1
32	0,8	1,2	1,9	2,8	4,3	6,3	9,0
33	0,8	1,2	1,8	2,8	4,3	6,2	8,9
34	0,8	1,2	1,8	2,8	4,2	6,1	8,7
35	0,8	1,2	1,8	2,7	4,2	6,0	8,6
36	0,8	1,2	1,8	2,7	4,1	5,9	8,5
37	0,8	1,2	1,8	2,7	4,0	5,9	8,4
38	0,8	1,2	1,7	2,6	4,0	5,8	8,3
39	0,8	1,2	1,7	2,6	3,9	5,7	8,2
40	0,8	1,2	1,7	2,6	3,9	5,6	8,1
41	0,8	1,2	1,7	2,5	3,8	5,5	8,0
42	0,8	1,2	1,7	2,5	3,8	5,5	7,9
43	0,8	1,1	1,6	2,5	3,7	5,4	7,8
44	0,8	1,1	1,6	2,4	3,7	5,3	7,7
45	0,8	1,1	1,6	2,4	3,6	5,2	7,6
46	0,8	1,1	1,6	2,4	3,6	5,2	7,5
47	0,8	1,1	1,6	2,3	3,5	5,1	7,4
48	0,8	1,1	1,6	2,3	3,5	5,0	7,3
49	0,8	1,1	1,5	2,3	3,4	5,0	7,3
50	0,8	1,1	1,5	2,2	3,4	4,9	7,2
51	0,8	1,1	1,5	2,2	3,3	4,8	7,1
52	0,8	1,1	1,5	2,2	3,3	4,8	7,0

существенно более редкими после 6 мес, что совпадает по времени с увеличением объема легких у ребенка [25]. Средняя продолжительность эпизодов десатурации, по данным ряда исследователей, снижалась с 5,1 с на 4-й день жизни [26] до 0,9 с к 3 мес жизни [27]. При этом по мере роста ребенка эпизоды десатурации все в большей степени становятся связанными с эпизодами апноэ: так, у новорожденных на первом часу жизни лишь 48% эпизодов десатурации сочеталось с апноэ [26], в то время

как у младенцев 6 мес эпизоды десатурации сочетались с апноэ в 93,8% случаев [24].

Заключение

Представленные референтные значения важнейших респираторных событий, полученные на основе данных полисомнографического обследования детей первого года жизни, призваны улучшить качество диагностики патологических состояний во время сна у младенцев.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Brockmann P.E., Poets A., Poets C.F. Reference values for respiratory events in overnight polygraphy from infants aged 1 and 3 months. *Sleep med* 2013; 14(12): 1323–1327. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.016
2. Scholle S., Water A., Scholle H.C. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep med* 2011; 12 (10): 988–996. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.05.006

- Schlüter B., Buschatz D., Trowitzsch E. Polysomnographic reference curves for the first and second year of life. *Somnologie* 2001; 5 (1): 3–16.
- Daftary A.S., Jalou H.E., Shively L., Slaven J.E., Davis S.D. Polysomnography reference values in healthy newborns. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(3): 437–443. DOI: 10.5664/jcsm.7670
- Hunt C.E., Corwin M.J., Lister G., Weese Mayer D.E., Ward S.L.D., Tinsley L.R. et al. Precursors of cardiorespiratory events in infants detected by home memory monitor. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43 (1): 87–98. DOI: 10.1002/ppul.20745
- Kahn A., Groswasser J., Franco P., Kelmanson I., Kato I., Dan B. et al. Breathing during sleep in infancy. Sleep and breathing in children: a developmental approach. New York, 2000; 405–422.
- Kelmanson I.A., Groswasser J., Franco P., Kahn A. Sighs during sleep in future victims of sudden infant deaths. *Sleep Hypnosis* 2003; 5(2): 83–88.
- Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J., Gozal D., Iber C., Kapur V.K. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172
- Razi N.M., DeLauter M., Pandit P.B. Periodic breathing and oxygen saturation in preterm infants at discharge. *J Perinatol* 2002; 22(6): 442–444.
- Richards J., Alexander J., Shinebourne E., De Swiet M., Wilson A., Southall D. Sequential 22-hour profiles of breathing patterns and heart rate in 110 full-term infants during their first 6 months of life. *Pediatrics* 1984; 74(5): 763–777.
- Curzi-Dascalova L., Peirano P., Christova E. Respiratory Characteristics During Sleep in Healthy Small-for-Gestational Age. *Pediatrics* 1996; 97(4): 554–559.
- Horemuzova E., Katz Salamon M., Milerad J. Breathing patterns, oxygen and carbon dioxide levels in sleeping healthy infants during the first nine months after birth. *Acta Paediatr* 2000; 89(11): 1284–1289.
- Kato I., Franco P., Groswasser J., Kelmanson I., Togari H., Kahn A. Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants. *Sleep* 2000; 23(4): 487–492.
- Guilleminault C., Ariagno R., Korobkin R., Nagel L., Baldwin R., Coons S. et al. Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome: 2. Comparison of near miss and normal control infants by age. *Pediatrics* 1979; 64(6): 882–891.
- Hoppenbrouwers T., Hodgman J.E., Cabal L. Obstructive apnea, associated patterns of movement, heart rate, and oxygenation in infants at low and increased risk for SIDS. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15(1): 1–12.
- Montgomery-Downs H.E., O'Brien L.M., Gulliver T.E., Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006; 117(3): 741–753. DOI: 10.1542/peds.2005-1067
- Marcus C.L., Omlin K.J., Basinki D.J., Bailey S.L., Rachal A.B., Von Pechmann W.S. et al. Normal polysomnographic values for children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(5): 1235–1239.
- Utiel S., Tauman R., Greenfeld M., Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004; 125(3): 872–878.
- Ng D.K., Chan C.-H. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr Neonatol* 2013; 54(2): 82–87. DOI: 10.1016/j.pedneo.2012.11.011
- Mitchell R.B. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre and postoperative polysomnography. *Laryngoscope* 2007; 117(10): 1844–1854. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318123ee56
- Kelly D.H., Riordan L., Smith M.J. Apnea and periodic breathing in healthy full term infants, 12–18 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13(3): 169–171.
- Thoppil C., Belan M., Cowen C., Mathew O. Behavioral arousal in newborn infants and its association with termination of apnea. *J Appl Physiol* 1991; 70(6): 2479–2484.
- Hunt C.E., Corwin M.J., Lister G., Weese-Mayer D.E., Neuman M.R., Tinsley L. et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. *J Pediatr* 1999; 135(5): 580–586.
- Poets C., Stebbens V., Southall D. Arterial oxygen saturation and breathing movements during the first year of life. *J Dev Physiol* 1991; 15(6): 341–345.
- Poets C.F., Southall D.P. Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants. *Early Hum Develop* 1991; 26(1): 1–12.
- O'Brien L., Stebbens V., Poets C., Heycock E., Southall D. Oxygen saturation during the first 24 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83(1): F35–F38.
- Poets C., Stebbens V., Lang J., O'Brien L., Southall D., Boon A. Arterial oxygen saturation in healthy term neonates. *Eur J Pediatr* 1996; 155(3): 219–223.

Поступила: 17.01.20

Received on: 2020.01.17

Благодарности:

Автор выражает признательность профессору А. Кану и сотрудникам лаборатории по изучению сна Университетского детского госпиталя им. Королевы Фабиолы (Брюссель, Бельгия) за предоставленную в 1993–2001 гг. возможность исследования полисомнографических показателей детей первого года жизни, что послужило основой для разработки приведенных в работе референтных показателей. Автор выражает признательность д-ру К. Винклеру (Бонн, Германия) за оказанную помощь в проведении статистических расчетов.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-иммунологическая характеристика детей с врожденными инфекциями и перинатальным контактом по ВИЧ с учетом их ВИЧ-статуса

В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян

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

Clinical and immunological characteristic of children with congenital infections and perinatal HIV contact, considering their HIV status

V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan

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

Актуальность. Изучение этиологической структуры, клинических особенностей врожденных инфекций и состояния иммунного статуса у детей с перинатальным контактом по ВИЧ позволит усовершенствовать программу диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

Цель исследования. Охарактеризовать клинические особенности врожденных инфекций и изменения в иммунной системе у детей с перинатальным контактом по ВИЧ с учетом их ВИЧ-статуса.

Методы. Проведено клиническое, серологическое, молекулярно-генетическое, цитологическое, иммунологическое обследования 203 детей с перинатальным контактом по ВИЧ, в том числе 91 больных ВИЧ-инфекцией и 112 ВИЧ-отрицательных пациентов.

Результаты. Врожденные инфекции диагностированы у 43,3% детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Они характеризовались преобладанием в этиологической структуре цитомегаловируса (30%) и *Chlamydia trachomatis* (14,3%), чаще протекали в виде моноинфекции (61,4%), в локализованной форме (52,5%). В группе ВИЧ-инфицированных детей врожденные инфекции имелись более, чем у 68,1% из них и чаще были вызваны цитомегаловирусом (45,1%), вирусом простого герпеса (6,6%) и бактериями (11%), протекали в виде ассоциированной инфекции (46,8%), в клинически манифестной локализованной (61,3%) и генерализованной формах (33,9%). Клинические особенности врожденных инфекций у ВИЧ-инфицированных детей были связаны с более существенными нарушениями в иммунной системе, особенно в ее Т-клеточном звене.

Заключение. Выявленные клинико-иммунологические особенности врожденных инфекций у детей с перинатальным контактом по ВИЧ с учетом ВИЧ-статуса необходимо принимать во внимание при проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, врожденные инфекции, перинатальный контакт по ВИЧ, иммунный статус.

Для цитирования: Денисенко В.Б., Симованьян Э.М. Клинико-иммунологическая характеристика детей с врожденными инфекциями и перинатальным контактом по ВИЧ с учетом их ВИЧ-статуса. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 78–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-78-83

Relevance. The study of the etiological structure, clinical features of congenital infections and the immune status of children with perinatal HIV contact will help to improve the program for the diagnosis, treatment and prevention of these diseases.

Objective. To characterize the clinical features of congenital infections and changes in the immune system in children with perinatal HIV contact, taking into account their HIV status.

Methods. A clinical, serological, molecular genetic, immunological examination of 203 children with perinatal HIV contact, including 91 HIV-positive patients and 112 HIV-negative patients.

Results. Congenital infections were diagnosed in 43.3% of children with perinatal HIV contact. They were characterized by a predominance of cytomegalovirus (30%) and *Chlamydia trachomatis* (14.3%) in the etiological structure; those infections proceeded as a mono-infection (61.4%) or in a localized form (52.5%). In the group of HIV-positive children, congenital infections developed in 68.1% of patients. In most cases congenital infections were caused by cytomegalovirus (45.1%), herpes simplex virus (6.6%) and bacteria (11%); they proceeded as an associated infection (46.8%), and in a clinically manifest localized (61.3%) and generalized forms (33.9%). The clinical features of congenital infections in HIV-infected children were associated with more significant disorders in the immune system, especially in T-cell link.

Conclusion. The revealed clinical and immunological features of congenital infections in children with perinatal HIV contact must be considered during diagnostic, therapeutic and preventive procedures.

Key words: children, congenital infections, perinatal HIV contact, immune status.

For citation: Denisenko V.B., Simovanyan E.M. Clinical and immunological characteristic of children with congenital infections and perinatal HIV contact, considering their HIV status. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 78–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-78-83

© В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян, 2020

Адрес для корреспонденции: Денисенко Валентин Борисович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9499-1316 e-mail: dvalentinb@gmail.com

Симованьян Эмма Мкртичевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3207-4499

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

Продолжающееся распространение ВИЧ-инфекции в нашей стране, увеличение доли полового пути передачи вируса привели к повышению числа ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста и родившихся детей с перинатальным контактом по ВИЧ [1, 2]. Независимо от ВИЧ-статуса дети с перинатальным контактом по ВИЧ представляют группу риска в связи

с высокой частотой инфекционной и неинфекционной патологии, летальных исходов [3]. По данным Российского научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, в возрасте до 5 лет умирают 25% ВИЧ-позитивных и 12% ВИЧ-негативных детей [4]. Одной из причин, приводящих к формированию полиорганной патологии и летальным исходам у этих пациентов, служат врожденные инфекции [5].

В настоящее время установлен факт высокой частоты врожденных инфекций у детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Так, врожденные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, в группе недоношенных ВИЧ-экспонированных детей без ВИЧ-инфекции диагностированы у 11,7%, в группе ВИЧ-инфицированных – у 26,5% [6].

Наиболее изученным врожденным заболеванием у детей с перинатальным контактом по ВИЧ является цитомегаловирусная инфекция. Доказан высокий риск вертикальной передачи цитомегаловируса, который связывают с иммуносупрессией, развивающейся у ВИЧ-инфицированных беременных [5, 7]. Установлены различия по частоте врожденной цитомегаловирусной инфекции с учетом ВИЧ-статуса детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Врожденная цитомегаловирусная инфекция, по данным J. Pathirana и соавт. [8], имела у 2,2% ВИЧ-экспонированных детей без ВИЧ-инфекции и у 10,3% ВИЧ-инфицированных пациентов, по данным G. Guibert и соавт. [9] – у 4,9 и 18% соответственно. Ряд исследований свидетельствует, что врожденная цитомегаловирусная инфекция облегчает вертикальную передачу ВИЧ [7].

В группе ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным контактом манифестную форму диагностировали у 23,1%, в группе ВИЧ-отрицательных пациентов – у 6,7% [9]. К клиническим проявлениям врожденной цитомегаловирусной инфекции у этого контингента детей относят лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, желтуху, геморрагическую сыпь, пневмонит, когнитивные нарушения, потерю слуха [9–13]. Установлено, что у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, которые одновременно инфицированы ВИЧ и цитомегаловирусом, развиваются глубокие нарушения иммунного статуса, особенно в Т-клеточном звене, что приводит к более быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции и высокой летальности [14].

Заболееваемость и клинические особенности других врожденных инфекций у детей с перинатальным контактом по ВИЧ изучены в меньшей степени. Установлено, что генерализованные бактериальные инфекции служили причиной летальных исходов у 33% ВИЧ-экспонированных детей, генерализованная герпетическая инфекция – у 11% [15]; врожденная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, диагностирована у 2% детей [14]; вертикальная передача вируса гепатита С документирована у 3,7% детей [16].

Анализ современных источников литературы свидетельствует, таким образом, о недостаточной изученности вопросов, касающихся частоты, этиологической структуры и особенностей течения врожденной инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Изучение указанных аспектов позволит усовершенствовать программу диагностики, лечения и профилактики врожденной инфекции у пациентов данной категории.

Цель исследования: охарактеризовать клинические особенности врожденных инфекций и изменения в иммунной системе у детей с перинатальным контактом по ВИЧ с учетом их ВИЧ-статуса.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 203 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ, в том числе 91 (44,8%) с ВИЧ-инфекцией и 112 (55,2%) ВИЧ-отрицательных. Диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен на основании двукратного обнаружения провирусной ДНК в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обследование детей проводили в первые 2 нед жизни, по показаниям – повторно через 2–3 нед. Клиническое обследование включало изучение анамнеза и клинический осмотр ребенка. Выполняли анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, по показаниям исследовали ликворограмму. Применяли инструментальные методы – рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиографию, нейросонографию, осмотр глазного дна и др. Диагностику врожденной инфекции осуществляли с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), ПЦР, бактериологического и цитологического методов.

Для серологической диагностики применяли метод ИФА со стандартными тест-системами для выявления маркеров герпесвирусных инфекций (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), вируса гепатита С, атипичных микроорганизмов – *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* («Вектор-Бест», Россия). Одновременно с ребенком методом ИФА обследовали мать. Молекулярно-генетическое обследование включало определение ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, токсоплазм, РНК вируса гепатита С в крови, ликворе и других биологических материалах методом ПЦР (тест-системы «Амплиценс», Россия). Бактериологическое исследование биологических материалов (крови, кала, ликвора, мазков из носа, ротоглотки и др.) проводили по стандартным методикам. Использовали цитологический метод – определение клеток-цитомегалов в моче и слюне. У умерших детей анализировали результаты патологоанатомического исследования.

Критериями лабораторной диагностики врожденной инфекции считали обнаружение антител классов IgM, IgA; титр антител класса IgG выше материнского; индекс антител IgG менее 30%, достоверное увеличение титра антител класса IgG при повторном обследовании через 2–3 нед; выявление ДНК и РНК возбудителей в крови, ликворе и других биологических материалах; обнаружение клеток-цитомегалов в слюне и моче; выделение бактерий из биологических материалов.

Иммунный статус пациентов исследовали в возрасте 1 мес. С помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции определяли количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), В-лимфоцитов (CD20), естественных киллерных клеток (CD16) с использованием соответствующих моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Полученные результаты оценивали на лазерном проточном цитофлуориметре «Epic-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1963) с помощью моноспецифических сывороток, содержащих антитела к тяжелым цепям этих иммуноглобулинов (тест-системы «Микроген», Россия). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови исследовали методом их преципитации полиэтиленгликолем по методу V. Haskova и соавт. (1978) в модификации Ю.А. Гриневич, А.И. Алферовой (1981). Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его адаптационные возможности оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия – НСТ (Б.В. Пинегин и соавт. 1994). Коэффициент стимуляции НСТ-теста (К ст. НСТ) высчитывали по формуле:

$$K \text{ ст. НСТ} = \frac{\text{НСТ см.} / \text{НСТ cn.}}$$

Таблица 1. Этиологическая структура врожденных инфекций у детей с перинатальным контактом по ВИЧ

Table 1. Etiological structure of congenital infections in children with perinatal HIV contact

Возбудитель	Все дети, (n=203)		Дети с ВИЧ-инфекцией, (n=91)		Дети без ВИЧ-инфекции, (n=112)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цитомегаловирус	61	30	41	45,1*	20	17,9
Вирус простого герпеса	7	3,4	6	6,6*	1	0,9
Вирус Эпштейна–Барр	3	1,5	2	2,2	1	0,9
Вирус гепатита С	11	5,4	5	5,5	6	5,3
<i>Ch. trachomatis</i>	29	14,3	18	19,8	11	9,8
<i>M. hominis</i>	15	7,4	8	8,8	7	6,3
Бактерии	13	6,4	10	11*	3	2,7
Токсоплазма	1	0,5	1	1	0	0
Всего	101	43,3	62	68,1*	39	34,8

Примечание. * – различия показателей у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции достоверны

В качестве контрольной группы обследованы 15 здоровых детей аналогичного возраста.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не соответствовали нормальному распределению ($p < 0,05$ по критерию Шапиро–Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и квартильного интервала. В случае множественных сравнений сначала определяли достоверность различия показателей между группами по критерию Краскела–Уоллиса. При наличии достоверного различия ($p < 0,05$) проводили попарное сравнение между группами с помощью двустороннего теста Манна–Уитни. Коррекцию уровня статистической значимости осуществляли с учетом поправки Холма–Бонферрони. Достоверность различий относительных показателей оценивали по двустороннему тесту Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Врожденные инфекции диагностированы у 101 (49,7%) ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ (табл. 1). В этиологической структуре преобладали цитомегаловирус и *Ch. trachomatis*. Реже диагностированы врожденные инфекции, вызванные *M. hominis*, грамположительными и грамотрицательными бактериями, вирусами гепатита С, простого герпеса, Эпштейна–Барр, токсоплазмами.

Врожденные инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ чаще протекали в виде моноинфекции (30,5%), реже – в форме ассоциированной инфекции, вызванной двумя микробами (19,2%). В субклинической форме врожденные инфекции протекали у 22 (21,8%) детей, в локализованной форме – у 53 (52,5%), в генерализованной форме – у 26 (25,7%).

В генерализованной форме протекали врожденные инфекции, вызванные цитомегаловирусом,

бактериями и токсоплазмами. Самой частой врожденной инфекцией у детей с перинатальным контактом по ВИЧ была цитомегаловирусная инфекция, диагностированная у 61 ребенка. Из их числа генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции отмечена в 12 (20%) случаях, локализованная форма (сиалоаденит) – в 24 (39,3%), субклиническая форма – в 25 (41%). При генерализованной форме цитомегаловирусной инфекции развивалась полиорганная патология – пневмония, кардит, гепатит, энцефалит, прогрессирующая цитопения, энтероколит, нефрит, хориоретинит, панкреатит.

Еще одной врожденной инфекцией, протекавшей в генерализованной форме у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, был бактериальный сепсис. Из 13 детей с подтвержденным диагнозом сепсиса в качестве очага бактериальной инфекции у всех пациентов выступала пневмония; реже очагом служили бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки, энтероколит, апостематозный нефрит, отит, лимфаденит, менингоэнцефалит, остеомиелит. Один возбудитель выделен из крови у 10 детей, два микроба – у 3 детей. Наиболее частым этиологическим агентом был *Staphylococcus aureus*. Реже выделяли *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi murium*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*.

У одного ребенка диагностирована генерализованная форма токсоплазмоза с развитием менингоэнцефалита, гепатита и пневмонии. Врожденная инфекция простого герпеса имела у 7 детей. Она протекала в виде локализованной формы с поражением кожи и слизистых оболочек.

Врожденные инфекции, вызванные *Ch. trachomatis* и *M. hominis*, диагностированы у 29 и 15 детей соответственно. Из их числа локализованная форма хламидиоза (конъюнктивит) имела у 15 (51,7%), микоплазмоза – у 7 (46,7%). Субклиническая форма врожденного хламидиоза диагностирована у 14 (48,3%), микоплазмоза – у 8 (53,3%) детей.

Врожденные инфекции, вызванные вирусом гепатита С, диагностированы у 11 детей, вирусом Эпштейна–Барр – у 3. У всех пациентов эти врожденные инфекции протекали в субклинической форме.

У детей с ВИЧ-инфекцией врожденные инфекции встречались достоверно чаще (68,1%), чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (34,8%; $p=0,001$). В группе ВИЧ-инфицированных с более высокой частотой диагностированы врожденные инфекции, вызванные цитомегаловирусом (45,1 и 17,9% соответственно; $p<0,001$), вирусом простого герпеса (6,6 и 0,9% соответственно; $p=0,046$) и бактериями (11 и 2,7% соответственно; $p=0,02$). В обеих группах частота врожденных инфекций, вызванных хламидиями (19,8 и 9,8% соответственно), микоплазмами (8,8 и 6,3% соответственно), вирусом гепатита С (5,5 и 5,3% соответственно), вирусом Эпштейна–Барр (2,2 и 0,9% соответственно), токсоплазмами (1% и 0% соответственно) достоверно не различалась.

В группе ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными детьми реже диагностировали моноинфекцию (53,2 и 74,4% соответственно; $p=0,04$), чаще – ассоциированную инфекцию (46,8 и 25,6% соответственно; $p=0,04$). У детей с ВИЧ-инфекцией реже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов, отмечались субклинические формы врожденной инфекции (4,8 и 48,7% соответственно; $p<0,001$), чаще – локализованные (61,3 и 38,5% соответственно; $p=0,04$) и генерализованные (33,9 и 12,8% соответственно; $p=0,02$) формы. У 5 (5,5%) пациентов из группы ВИЧ-инфицированных врожденные инфекции служили причиной летального исхода в периоде новорожденности.

При иммунологическом обследовании детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 1 мес выявлены характерные для этого заболевания изменения (табл. 2). При исследовании Т-клеточного звена обнаружено снижение количества CD4, CD3, повышение CD8, инверсия коэффициента CD4/CD8. Со стороны В-клеточного звена на фоне уменьшения числа CD20 имелись признаки их поликлональной активации в виде повышения содержания IgA, IgG и ЦИК. Со стороны показателей врожденного иммунитета регистрировались уменьшение количества CD16, активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ спонтанный) и редукция его адаптационных возможностей (коэффициент стимуляции НСТ).

У ВИЧ-отрицательных детей в возрасте 1 мес имелись изменения иммунологических показателей, отличавшиеся от больных ВИЧ-инфекцией. Так, наблюдалось снижение CD3, однако содержание CD4 оставалось в пределах возрастной нормы. Отмечалось уменьшение числа CD8, что приводило к повышению коэффициента CD4/CD8. Регистрировались снижение CD20, IgA, IgG, увеличение ЦИК, повышение интенсивности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ спонтанный) и угнетение его адаптационных возможностей (коэффициент стимуляции НСТ). При этом увеличение показателя спонтанного НСТ и снижение коэффициента стимуляции НСТ были выражены в меньшей степени по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией.

Результаты проведенного исследования подтверждают данные отечественной и зарубежной литературы о высокой частоте врожденной инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ и клинически значимой роли цитомегаловируса в качестве этиологического агента этой группы заболеваний [5–7]. Так, врожденные инфекции были диагностированы у 34,8% ВИЧ-экспонированных детей без ВИЧ-инфекции, в том числе в 17,9% случаев они были вызваны цитомегаловирусом. Вместе с тем, согласно полученным результатам этиологическая структура врожденных инфекций включала не только цитомегаловирус, но и *Ch. trachomatis*, *M.*

Таблица 2. Показатели иммунного статуса детей с перинатальным контактом по ВИЧ в возрасте 1 мес
Table 2. Indicators of the immune status in children with perinatal HIV contact at the age of one month

Показатели	Дети с ВИЧ-инфекцией	Дети без ВИЧ-инфекции	Контрольная группа
CD3, %	55,5 [52; 57]*	57 [52; 63]*	65 [62; 68]
CD4, %	25 [21; 29]*, **	39,5 [35; 44]	40,5 [37; 44]
CD8, %	35 [32; 38]*, **	16 [14,5; 17,6]*	21,5 [18,5; 24,5]
CD4/CD8	0,7 [0,5; 0,9]*, **	2,5 [2,3; 2,7]*	1,9 [1,7; 2,1]
CD20, %	12 [10,5; 13,5]*	14,5 [11,5; 17]	23,5 [20,5; 26]
IgA, г/л	0,6 [0,5; 0,7]*, **	0,3 [0,2; 0,5]*	0,45 [0,35; 0,55]
IgM, г/л	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,5; 0,9]	0,75 [0,65; 0,85]
IgG, г/л	9,5 [8,5; 10,5]*, **	6,5 [4,5; 8,5]*	7,5 [6,5; 8,5]
ЦИК, ед.	143 [133; 153]*, **	88 [81; 95]*	50 [40; 60]
CD16, %	7 [5; 9]*, **	12 [9; 15]	11 [10; 13]
НСТ сп., ед.	143 [130; 156]*, **	115 [108; 122]*	86,5 [83; 90]
К ст. НСТ, ед.	1,35 [1,25; 1,45]*, **	1,5 [1,4; 1,6]*	1,75 [1,65; 1,85]

Примечание. Различия показателей достоверны * – по сравнению с таковыми у здоровых детей; ** – у детей с ВИЧ-инфекцией и без таковой. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; НСТ сп. – спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия; К ст. НСТ – коэффициент стимуляции теста восстановления нитросинего тетразолия.

hominis, бактерии, герпесвирусы, вирус гепатита С, токсоплазмы. Можно полагать, что высокая частота врожденных инфекций и широкий спектр их этиологических агентов связаны с реактивацией возбудителей у ВИЧ-инфицированной беременной женщины в условиях иммуносупрессии, индуцированной ВИЧ [5, 7]. Кроме того, установлено, что у более 50% ВИЧ-экспонированных пациентов без ВИЧ-инфекции имелась клиническая манифестация врожденной инфекции – локализованная и генерализованная формы (у 38,5 и 12,8% соответственно). Высокая частота врожденной инфекции может быть обусловлена изменениями факторов врожденного иммунитета, адаптивного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам.

Выявленная высокая частота врожденных инфекций (68,1%), в том числе цитомегаловирусной этиологии (45,1%), у ВИЧ-инфицированных детей по сравнению с ВИЧ-отрицательными соответствует данным источников литературы [6, 8, 9]. Вместе с тем результаты проведенного нами исследования свидетельствуют также о более высокой частоте врожденных инфекций, вызванных бактериями (11%) и вирусом простого герпеса (6,6%) в данной группе. Кроме того, у детей с ВИЧ-инфекцией чаще развивались ассоциированные врожденные инфекции (46,8%). Практически у всех пациентов имелась клиническая манифестация врожденной инфекции – локализованная (61,3%) и генерализованная (33,9%) формы. Можно полагать, что выявленные у детей с ВИЧ-инфекцией более глубокие нарушения иммунного статуса в виде депрессии Т-клеточного звена, поликлональной активации В-лимфоцитов, изменений факторов врожденного иммунитета, которые

обусловлены прямым действием ВИЧ и запуском вторичных иммунопатологических процессов, служили причиной указанных особенностей заболеваемости, этиологической структуры и течения врожденных инфекций в этой группе больных [3, 4, 6].

Выводы

1. Врожденные инфекции имелись у 43,3% детей с перинатальным контактом по ВИЧ, характеризовались преобладанием в этиологической структуре цитомегаловируса (30%) и *Chlamydia trachomatis* (14,3%), преимущественно протекали в виде моноинфекции (61,4%), в локализованной форме (52,5%).

2. В группе ВИЧ-отрицательных пациентов врожденные инфекции диагностированы у 34,8% больных, чаще протекали в виде моноинфекции (74,4%), в субклинической форме (48,7%), развивались на фоне снижения показателей специфического иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, метаболической активности нейтрофилов.

3. У детей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами в периоде новорожденности развивались более существенные нарушения в иммунной системе, в том числе глубокий Т-клеточный иммунодефицит, поликлональная стимуляция В-лимфоцитов, изменения факторов врожденного иммунитета, что определяло особенности врожденных инфекций в этой группе.

4. Врожденные инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией развивались с чаще, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (68,1%), чаще были вызваны цитомегаловирусом (45,1%), вирусом простого герпеса (6,6%) и бактериями (11%), протекали в виде ассоциированной инфекции (46,8%), в локализованной (61,3%)

и генерализованной (33,9%) форме, у 5,5% пациентов служили причиной летального исхода.

5. Выявленные клинико-иммунологические особенности врожденных инфекций у детей с перина-

тальным контактом по ВИЧ необходимо учитывать при проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий с учетом ВИЧ-статуса пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Нарсия Р.С. Пути элиминации вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2018; 6: 18–25. [Kozyrina N.V., Ladnaya N.N., Narsia R.S. Ways to eliminate vertical transmission of HIV. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i imunobiologii 2018; 6: 18–25. (in Russ.)]
2. Матушкова А.Н., Суладзе А.Г., Рындич А.А., Твердохлебова Т.И. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ на Юге России. Журнал инфектологии. 2018; 10 (3): 91–96. [Matuzkova A.N., Suladze A.G., Ryndich A.A., Tverdokhlebova T.I. Actual issues of HIV infection and the prevention of perinatal HIV transmission in Southern Russia. Zhurnal infektologii. 2018; 10 (3): 91–96. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-91-107
3. Воронин Е.Е., Латышева И.Б., Муссини К. Дети с ВИЧ-инфекцией – особая группа пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2018; 3: 71–75. [Voronin E.E., Latysheva I.B., Mussini K. Children with HIV infection are a special group of patients. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. Current Issues 2018; 3: 71–75. (in Russ.)] DOI: 10.18565/epidem.2018.3.71-5
4. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Латышева И.Б. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. М., 2017; 34. [Voronin E.E., Afonina L.Yu., Latysheva I.B. HIV infection in children. Clinical guidelines. Moscow, 2017; 34. (in Russ.)]
5. Шахгильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2017; 17(3): 70–82. [Shahgildyan V.I. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2017; 17(3): 70–82. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00041
6. Каганова Т.И., Баранова О.А., Евграфова С.Н. Медико-социальные проблемы недоношенных детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Успехи современного естествознания 2009; 11: 94–96. [Kaganova T.I., Baranova O.A., Evgrafova S.N. Medical and social problems of premature babies with perinatal contact for HIV infection. Uspekhi sovremennoy yestestvoznaniya 2009; 11: 94–96. (in Russ.)]
7. Ellington S.R., Clarke K.E., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-exposed and HIV-infected infants: A systematic review. J Infect Dis 2016; 213(6): 891–900. DOI: 10.1093/infdis/jiv549
8. Pathirana J., Groome M., Dorfman J., Kwatra G., Voppana S., Gutland S. et al. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection and associated risk of in utero human immunodeficiency virus (HIV) acquisition in a high-HIV prevalence setting, South Africa. Clin Infect Dis 2019; 69(10): 1789–1796. DOI: 10.1093/cid/ciz019
9. Guibert G., Warszawski J., Le Chenades J., Blance S., Benmebarek Y., Mandelbrot L. et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2009; 48(11): 1516–1525. DOI: 10.1086/598934
10. Adachi K., Xu J., Ank B., Watts D.H., Camarca M., Mofenson L.M. et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. Pediatr Infect Dis J 2018; 37(10): 1016–1021. DOI: 10.1097/INF.0000000000001975
11. Frederick T., Hofmans J., Spencer L., Kramer F., Stek A., Oper-skalski E. et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. Clin Infect Dis 2012; 55(6): 877–884. DOI: 10.1093/cid/cis535
12. Pham A., El Mjati H., Nathan N., Kieffer F., Mitanchez D. Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal respiratory distress in an HIV-exposed uninfected newborn. Arch Pediatr 2017; 24(9): 872–876. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.06.004
13. Mwaanza N., Chilukutu L., Tembo J., Kabwe M., Musonda K., Kapasa M. et al. High rates of congenital cytomegalovirus infection linked with maternal HIV infection among neonatal admissions at a large referral center in sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis 2014; 58(5): 728–735. DOI: 10.1093/cid/cit766
14. Falconer O., Newell M.L., Jones C.E. The effect of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infection on infant responses to vaccines: A review. Front Immunol 2018; 9: 328. DOI: 10.3389/fimmu
15. Анищенко Е.В., Красавцев Е.Л., Кармазин В.В., Баранчук С.А., Морозова Е.В. Причины летальных исходов у ВИЧ-экспонированных детей. Проблемы здоровья и экологии 2013; 1: 70–74. [Anischenko E.V., Krasavtsev E.L., Karmazin V.V., Baranchuk S.A., Morozova E.V. Causes of death in HIV-exposed children. Problemy zdorovya i ekologii 2013; 1: 70–74. (in Russ.)]
16. Орел В.М., Джангавадзе Н.Д., Силецкая В.М. Наблюдение за состоянием ВИЧ-инфицированных детей и детей с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией в специализированном доме ребенка. Вопросы современной педиатрии 2009; 8(3): 14–17. [Orel V.M., Dzhangavadze N.D., Siletskaya V.M. Monitoring the status of HIV-infected children and children with perinatal contact with HIV infection in a specialized children's home. Voprosy sovremennoy pediatrii 2009; 8(3): 14–17. (in Russ.)]

Поступила: 05.10.19

Received on: 2019.10.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей

О.П. Попова^{1,2}, М.С. Бляхер¹, И.М. Федорова¹, С.И. Котелева¹, И.В. Капустин¹¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия

Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis

O.P. Popova^{1,2}, M.S. Blyakher¹, I.M. Fedorova¹, S.I. Koteleva¹, I.V. Kapustin¹¹Gabrichevsky Moscow Research Institute for Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia;²Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Moscow, Russia

В статье представлен сравнительный анализ функционирования цитокиновой сети у 161 больного коклюшем младше 1 года и 180 больных старше 1 года. Результаты исследований выявили более низкую продукцию иммунорегуляторных цитокинов (интерферон- γ и интерлейкин-2) у больных младше 1 года на всех сроках заболевания и при всех вариантах течения коклюша (как моно- или микст-инфекции). Установлена взаимосвязь уровня продукции интерферона- γ и тяжести течения коклюшной инфекции. Выявлены возрастные отличия в характере продукции интерлейкина-8 при микст-инфекции, которые могут определить клинические особенности, обуславливая развитие бронхолегочных осложнений. Показаны особенности динамики спонтанной и индуцированной продукции интерлейкина-6 и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-10) у детей младше 1 года; эти особенности могут рассматриваться как иммунологические маркеры, определяющие несовершенство гуморального ответа при коклюше в этой возрастной группе.

Ключевые слова: дети, коклюш, ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.

Для цитирования: Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

The article presents a comparative analysis of the cytokine network in 161 patients with pertussis under the age of 1 year and in 180 patients over the age of 1 year. The studies revealed lower production of immunoregulatory cytokines (interferon- γ and interleukin-2) in patients under the age of 1 year at all stages of the disease and with all variants of pertussis (both mono- and mixed infections). The researchers revealed the relationship between the level of interferon- γ production and the severity of pertussis. They revealed age differences in the interferon-8 production in patients with mixed infection, which can determine clinical features and cause bronchopulmonary complications. The authors demonstrated the features of the dynamics of spontaneous and induced production of interleukin-6 and anti-inflammatory cytokines (interleukin-4, interleukin-10) in children under the age of 1 year; these features can be considered as immunological markers determining the imperfection of the humoral response in patients with pertussis in this age group.

Key words: children, pertussis, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

For citation: Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Попова Ольга Петровна – д.м.н., вед. науч. сотр. клинического отдела Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, ORCID: 0000-0002-1772-5978
e-mail: doctorpopova@yandex.ru

Бляхер Мария Сергеевна – д.м.н., проф., рук. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-3480-6873

Федорова Ирина Михайловна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0002-0335-2752

Котелева Светлана Игоревна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-1878-2234,

Капустин Иван Всеволодович – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0001-6191-260X

125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Сохранение высокой значимости коклюшной инфекции в современных условиях определяется как периодическими эпидемическими подъемами с вовлечением всех возрастных групп, так и ростом заболеваемости в последние годы [1–3]. Многолетние наблюдения за больными коклюшем показывают, что по-прежнему возраст детей остается одним из основных факторов, определяющих особенности течения заболевания. Коклюш до сих пор является тяжелой инфекцией для детей младше 1 года, среди которых продолжают регистрироваться летальные исходы, в последние годы – в единичных случаях [2, 4–6]. В связи с этим большое значение имеют исследования, направленные на изучение патофизиологических механизмов, определяющих особенности, тяжесть течения инфекционного процесса. По мере развития теоретической иммунологии и разработки новых иммунологических методов и реагентов взгляды на нарушение иммунорегуляторных про-

цессов значительно изменились, благодаря расширяющимся исследованиям цитокиновой системы [3, 7–11]. Особый интерес вызывает анализ цитокиновой сети с целью изучения особенностей иммунного реагирования на коклюшную инфекцию у детей различного возраста.

Представляется также очень важным, что результаты этих исследований могут позволить обосновать необходимость и оптимизировать иммунонаправленную терапию при коклюше. Наряду с этим в последние годы убедительно доказано, что профиль цитокинов может служить прогностическим маркером особенностей течения при ряде инфекционных заболеваний [2, 9, 10, 12]. Все перечисленное определяет актуальность проведения наших исследований.

Цель исследования: анализ возрастных особенностей цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 161 больной младше 1 года и 180 больных старше 1 года, госпитализированные на стационарное лечение в ГБУЗ «Инфекционная больница № 1 ДЗМ» Москвы. Среди детей первого года жизни больных в возрасте 1–3 мес было 44 (27,3%), 4–6 мес – 76 (47,2%), 7–12 мес – 41 (25,4%). Распределение по возрасту среди детей старше 1 года выглядело следующим образом: пациентов в возрасте 1–3 лет было 67 (37,2%), 4–6 лет – 51 (28,3%), 7–12 лет – 62 (34,4%). В зависимости от вариантов течения дети распределились так: коклюш как моноинфекцию переносили 79 (49,1%) больных младше 1 года и 85 (47,2%) старше 1 года. В сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями коклюш протекал у 33 (20,4%) и 67 (37,2%), в сочетании с респираторным микоплазмозом у 49 (30,4%) и 28 (15,5%) больных соответственно.

Группы детей младше 1 года и старше были сопоставимы по срокам заболевания. Так, на 2-й неделе болезни обследованы 18,4±3,6 и 17,6±3,0%, на 3-й – 44,7±4,7 и 35,2±3,7%, на 4-й – 28,7±4,2 и 30,0±3,6% детей соответственно.

При анализе прививочного анамнеза установлено, что среди детей младше 1 года 87,7% не были привиты против коклюша. В старшей возрастной группе, наоборот, преобладали привитые дети, доля которых составляла 72,7%.

Диагноз коклюша был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов лабораторных исследований (бактериологических, молекулярно-генетических и серологических). Для верификации микоплазменной инфекции были использованы иммуноферментный анализ (ИФА), а также исследование слизи из носоглотки по реакции иммунофлуоресценции (РИФ).

Диагностика острых респираторных вирусных инфекций основывалась на клинических данных и результатах исследования слизи из носоглотки методом РИФ.

Оценка функционирования цитокиновой сети у больных в нашей работе основывалась на изучении способности клеток крови пациентов продуцировать *in vitro* следующие цитокины: провоспалительные – интерферон-гамма (ИФН γ), интерлейкины -2, -6, -8 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и противовоспалительные интерлейкины 4, 10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Культивирование клеток цельной крови с индукторами проводили при температуре 37 °С в атмосфере с 5% содержанием CO $_2$ в круглодонном 96-луночном планшете для культуральной работы. Для стимуляции продукции ИФН γ , ИЛ-10 использовали фитогемагглютинин (ФГА, 72 ч инкубации), для ИЛ-6, ИЛ-8 – липополисахарид (24 ч инкубации), а для ИЛ-2 и ИЛ-4 – форболмиристейтацетат с иономицином (48 ч инкубации). Определение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО α в культуральных супернатантах проводили методом ИФА с использованием тест-систем и по инструкциям фирм «Цитокин» (Россия) и «Вектор-Бест» (Россия). Параметры функционирования цитокиновой сети больных коклюшем сравнивали с показателями здоровых детей.

Для определения статистической достоверности полученных результатов был использован *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между параметрами считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения статистических параметров использовали программы MS Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Изучение возрастных особенностей цитокинового профиля иммунного ответа проводили с учетом сроков болезни и варианта течения коклюша.

При оценке способности лимфоцитов к продукции ИФН γ – основного цитокина, обеспечивающего регуляцию иммунного ответа Т-хелперами 1-го типа (Th1-ответ), возрастные различия были выявлены, начиная со 2-й недели заболевания, при всех вариантах течения коклюша. При коклюше-моноинфекции уровень продукции ИФН γ , как представлено в табл. 1, был ниже, чем при микст-инфекциях, что свидетельствовало о способности сопутствующих инфекций стимулировать продукцию этого цитокина. Результаты сравнительной оценки продукции ИФН γ у больных коклюшем при сочетании с респираторным микоплазмозом свидетельствуют, что статистически значимые возрастные различия имеются уже на ранних сроках болезни. Так, на 2-й неделе эти показатели составляли 2522,6±796,2 и 1037,1±232,1 пг/мл у детей младше

1 года и старше соответственно (у здоровых детей – $2312,0 \pm 1314,0$ пг/мл; $p < 0,05$). На 3–4-й неделях болезни уровень продукции ИФН γ у детей младше 1 года также был меньше, чем у детей старшего возраста. При ассоциации коклюшной инфекции с острыми респираторными инфекциями наиболее достоверные различия в результатах получены на 4-й неделе обследования: $3757,0 \pm 1434,0$ и $798,0 \pm 383,4$ пг/мл у детей младше 1 года и старше соответственно. Обращает внимание, что на более поздних сроках исследования у больных с микст-инфекциями показатели сравниваемых групп выравнивались, а при коклюше-моноинфекции у детей младше 1 года уровень продукции ИФН γ по-прежнему оставался низким в отличие от такового у больных старшего возраста.

Ранее нами было показано, что удельный вес детей с низкими уровнями ИФН γ был значительно выше при тяжелых и среднетяжелых формах коклюша [7]. В связи с преобладанием этих форм среди детей первого года жизни, особенно в последнее время, мы провели дополнительные исследования именно в этой возрастной группе. Анализ касался больных, переносивших коклюш как моноинфекцию. Низкие уровни ИФН γ значительно чаще наблюдались при тяжелых и среднетяжелых формах коклюша, составивших $96,9 \pm 7,9$ и $87,8 \pm 5,9\%$ соответственно против $48,5 \pm 9,6\%$ при легких ($p < 0,05$). Следовательно, выявленная зависимость позволяет утверждать, что низкий уровень такого цитокина, как ИФН γ может служить иммунологическим предиктором тяжелого течения коклюша у детей младше 1 года. В то же время это может способствовать частому присоединению других заболеваний и реактивации персистирующих инфекций.

Активная продукция ИЛ-2, цитокина, являющегося также одним из ключевых в цитокиновой сети, необходима на ранних этапах взаимодействия иммунной системы и инфекции. Сравнительный анализ уровня индуцированной продукции ИЛ-2 выявил существенно более низкие показатели у детей младше 1 года на всех сроках заболевания при течении коклюша как моноинфекции, так и при сочетании с другими инфекциями (табл. 2). Отчетливая разница получена при сравнении продукции этого цитокина в зависимости от возраста при обследовании на 3–4-й неделях болезни. Так, средняя концентрация ИЛ-2 у детей младше 1 года составляла $69,7 \pm 57,0$ пг/мл против $1396,7 \pm 785,0$ пг/мл у больных старше 1 года при течении коклюша как моноинфекция ($p < 0,001$), а также $940,8 \pm 390,8$ против $1880,0 \pm 409,6$ пг/мл соответственно при сочетании с респираторным микоплазмозом ($p < 0,05$).

Напротив, у детей младше 1 года при течении коклюша как моноинфекции концентрация других провоспалительных цитокинов, ИЛ-8 и ФНО α , в продукции которых участвуют не только лимфоциты, но и другие клетки крови, характеризовалась более высоким уровнем, чем у больных старше 1 года. Продукция обоих цитокинов при данном варианте инфекции постепенно возрастает за период от 2 до 3–4 нед, а затем вновь снижается (табл. 3). Анализ особенностей продукции ИЛ-8 у детей с микст-инфекциями в наших исследованиях показал, что у больных коклюшем старше 1 года наблюдалось ожидаемое повышение уровня индуцированной продукции этого цитокина по сравнению с показателями при коклюше-моноинфекции [7]. У больных младше 1 года эта тенденция была выражена только на 2-й неделе заболевания. Ввиду того, что ИЛ-8 относится к хемокинам, обеспечивающим

Таблица 1. Уровень продукции ИФН γ в зависимости от возраста детей в различные сроки заболевания при разных вариантах течения коклюша (пг/мл, $M \pm m$)

Table 1. The level of production of IFN γ depending on the age of children in different periods of the disease in different variants of the course of pertussis (pg/ml, $M \pm m$)

Срок заболевания, нед	Возраст	Коклюш-моноинфекция	Продукция ИФН γ	
			Микст-инфекция	
			Коклюш и респираторный микоплазмоз	Коклюш и ОРВИ
2-я	>1 года	1030	$2522,6 \pm 796,2$	$2934,1 \pm 1696,1$
	<1 года	$482,3 \pm 120,8$	$1037,1 \pm 232,1^*$	$1802,0 \pm 676,5$
3-я	>1 года	$693,3 \pm 187,0$	$2654,9 \pm 1258,6$	$3596,3 \pm 1895,2$
	<1 года	$371,8 \pm 139,6$	$1677,6 \pm 716,4$	$1190,8 \pm 617,4$
4-я	>1 года	805,8	$3487,7 \pm 1277,0$	$3757,0 \pm 1454,0$
	<1 года	$642,5 \pm 192,5$	$1200,5 \pm 548,4$	$798,0 \pm 383,4^*$
5-я	>1 года	$3983,0 \pm 451,4$	$2596,0 \pm 1789,0$	$2177,8 \pm 771,9$
	<1 года	$1352,0 \pm 534,8^*$	$2654,0 \pm 1270,0$	$3522,3 \pm 1763,2$

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными ($p < 0,05$).

миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, выявленные особенности у больных младше 1 года могут объяснять как высокую частоту бронхолегочных осложнений, так и тенденцию к их затягиванию. Установленные иммунопатологические нарушения согласуются с результатами клинических сопоставлений. Так, среди детей младше 1 года у 28,5±12,0% развивались пневмонии, у почти 50% – бронхиты, а у остальных (21,5±9,8%) ассоциация коклюша с респираторным микоплазмозом сопровождалась лишь явлениями назофарингита. У детей 1–3 лет и 7–14 лет в 15,4±10,0 и 5,6±3,8% случаев соответственно наблюдались пневмонии, в 30,7±12,8 и 13,9±5,8% случаев – бронхиты. Следовательно, чем старше был ребенок, тем чаще воспалительный процесс ограничивался поражением верхних дыхательных путей [2].

Продукция ФНО α у больных старше 1 года также была выше при микст-инфекциях на 2, 3 и 4 неделях

заболевания, а у больных младше 1 года – только при сочетании коклюша с ОРВИ (табл. 4).

Если активность клеток иммунной системы, обеспечивающих Th1-ответ, регулируемый провоспалительными цитокинами, является определяющей для тяжести заболевания, предрасположенности к затяжному течению и развитию бронхолегочных осложнений, то Th2-тип регуляции важен для формирования последующего длительного гуморального иммунитета против коклюшной инфекции. Как показывают приведенные ниже данные нашего исследования, у больных младше 1 года и в этом процессе имеются особенности.

ИЛ-6 также принадлежит к числу провоспалительных цитокинов, но в данной работе изучение характера его продукции мы провели в основном с целью оценки свойств этого цитокина как кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созре-

Таблица 2. Уровень продукции ИЛ-2 в зависимости от сроков заболевания при разных вариантах течения коклюша у детей (пг/мл, $M\pm m$)

Table 2. The level of production of IL-2 depending on the timing of the disease in different versions of the course of pertussis in children (pg/ml, $M\pm m$)

Срок заболевания, нед	Возраст	Продукция интерлейкина-2		
		Коклюш-моноинфекция	Микст-инфекция	
			Коклюш с респираторным микоплазмозом	Коклюш и ОРВИ
2-я	>1 года	158±9,7	47,5±23,9	54,5±53,1
	<1 года	35,7±6,6	26,0±11,8	55,5±23,8
3–4-я	>1 года	1396,7±765,0	1880,0±409,6	1847,2±163,9
	<1 года	69,7±57,0*	940,8±390,8*	1257,0±473,1
5–6-я	>1 года	12,8	1269,7±792,1	155,3±75,9
	<1 года	16,0	19,7	54,0

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными ($p<0,05$).

Таблица 3. Средние показатели (пг/мл, $M\pm m$) продукции ИЛ-8 и ФНО α в зависимости от возраста детей в различные сроки заболевания при коклюше-моноинфекции

Table 3. Average values (pg/ml, $M\pm m$) of IL-8 and TNF α production depending on the age of children in different periods of the disease in pertussis-monoinfection

Срок заболевания, нед	Возраст	Продукция цитокинов при коклюше-моноинфекции	
		ИЛ-8	ФНО α
2-я	>1 года	2092,4±1013,2	212,0±131,0
	<1 года	6611,5±1250,4*	1096,3±354,0*
3-я	>1 года	8085,0±1062,0	541,0±217,5
	<1 года	9860,9±1292,7	1306,9±378,0*
4-я	>1 года	6774,7±2390,2	470,0±270,0
	<1 года	11742,0±2675,0*	1989,0±586,7*
5-я	>1 года	5512	1130
	<1 года	2093,2±1931,4	387,0±154,6

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными ($p<0,05$).

вании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Для выявления возрастных особенностей индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-6 этот анализ проведен в различные сроки болезни среди непривитых больных коклюшем, протекавшим как моноинфекция (табл. 5). При оценке спонтанной продукции ИЛ-6 в динамике на 2-й неделе заболевания возрастных различий не обнаружено, но затем его продукция, характеризующая текущую (фоновую) активность созревания В-лимфоцитов, у детей старше 1 года становится значительно выше. Обращало внимание, что динамика как индуцированной, так и спонтанной продукции ИЛ-6 у детей младше 1 года отличалась от таковой у пациентов старшего возраста. Так, у больных старшей возрастной группы на 3–4-й неделе одновременно со спонтанной продукцией резко усиливалась и индуцированная продукция ИЛ-6, а у детей младше 1 года этот пик не регистрировался, динамика продукции ИЛ-6 была сглажена, характеризовалась более медленными темпами. Так, при обследовании на 3–4-й неделе болезни, когда начинается активация гуморального ответа, у детей

младше 1 года отмечались более низкие показатели спонтанной продукции, чем в сравниваемой группе, составляя $12,6 \pm 2,3$ и $48,8 \pm 16,3$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). При обследовании на более поздних сроках, на 5–6-й неделе болезни, достоверные различия сохранялись. Следовательно, низкий уровень продукции ИЛ-6 можно рассматривать, в частности, как один из иммунологических показателей, определяющих особенности специфического гуморального ответа у детей младше 1 года.

Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 играют важную роль в переходе от преимущественно клеточного иммунного ответа на ранних стадиях коклюша в гуморальный. С целью исключения влияния вакцинального статуса и сопутствующих инфекций анализ продукции этих цитокинов также был проведен у непривитых против коклюша больных, у которых заболевание протекало как моноинфекция. Установлено, что подъем продукции ИЛ-4 выражен наиболее отчетливо у обеих групп больных на 3-й неделе заболевания. Увеличение продукции ИЛ-10 также начинается на 3-й неделе, но достоверное отличие от показателей на ранних сроках заболевания реги-

Таблица 4. Уровень продукции ИЛ-8 и ФНО α в зависимости от возраста детей в различные сроки заболевания при микст-инфекциях (пг/мл, $M \pm m$)

Table 4. The level of production of IL-8 and TNF α depending on the age of children at different times of the disease in mixed infections (pg/ml, $M \pm m$)

Срок заболевания, нед	Возраст	Продукция цитокинов при микст-инфекции			
		Коклюш с респираторным микоплазмозом		Коклюш и ОРВИ	
		ИЛ-8	ФНО α	ИЛ-8	ФНО α
2-я	>1 года	7516,2 \pm 1190,3	990,2 \pm 134,7	12114,4 \pm 2438,5	1100,1 \pm 240,5
	<1 года	9357,2 \pm 2998,2	863,0 \pm 162,5	11047,2 \pm 2384,0	1271,5 \pm 398,4
3-я	>1 года	9156,0 \pm 1584,3	899,1 \pm 202,7	9969,3 \pm 4135,7	1128,5 \pm 239,0
	<1 года	8034,8 \pm 1965,4	841,5 \pm 277,6	9443,3 \pm 1729,1	1131,6 \pm 194,7
4-я	>1 года	10691,0 \pm 1285,7	698,1 \pm 371,7	10326,5 \pm 8735,0	547,0 \pm 338,0
	<1 года	10035,1 \pm 3744,6	945,3 \pm 270,3	11038,6 \pm 2184,6	2616,6 \pm 968,1
5-я	>1 года	10,08	344,0	4435,3 \pm 1846,6	460,3 \pm 112,3
	<1 года	8460,0 \pm 2111,0	1481,5 \pm 301,5	12707,3 \pm 2344,5	969,8 \pm 215,6

Таблица 5. Динамика индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-6 у непривитых больных коклюшем в зависимости от возраста (пг/мл, $M \pm m$)

Table 5. Dynamics of induced and spontaneous IL-6 production in unvaccinated patients with pertussis depending on age (pg/ml, $M \pm m$)

Срок обследования, нед	Продукция ИЛ-6	Дети младше 1 года	Дети старше 1 года
2-я	Индукцированная	6622,3 \pm 1960,0	5942,3 \pm 556,8
	Спонтанная	4,5 \pm 2,6	4,5 \pm 2,6
3–4-я	Индукцированная	6720,6 \pm 1666,8	7874,2 \pm 1611,3
	Спонтанная	12,6 \pm 2,3*	48,8 \pm 16,3
5-я	Индукцированная	7003,5 \pm 2413,3	4945,2 \pm 1463,9
	Спонтанная	4,2 \pm 1,0*	40,8 \pm 7,8*

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными группами ($p < 0,05$).

Таблица 6. Уровень индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 у непривитых больных коклюшем в зависимости от возраста (пг/мл, $M \pm m$)

Table 6. The level of induced production of IL-4 and IL-10 in unvaccinated pertussis patients depending on age (pg/ml, $M \pm m$)

Срок заболевания, нед	Концентрация цитокинов в культурах крови			
	У больных старше 1 года		У больных в возрасте до 1 года	
	ИЛ-4	ИЛ-10	ИЛ-4	ИЛ-10
2-я	62,2±15,6	291,4±32,4	29,1±6,3**	218,1±49,6
3-я	131,1±38,8*	450,9±128,3	101,8±54,5*	412,8±95,8
4-я	45,8±4,8	889,0±278,3*	59,7±16,7	547,9±150,8*, **
5-я	82,0±46,5	557,3±149,7*	43,2±21,2	652,0±178,0*

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – с соответствующим показателем в зависимости от сроков заболевания; ** – между возрастными группами.

стрируется позже: на 4-й неделе (табл. 6). Несмотря на значительное сходство в данном процессе, между двумя возрастными группами больных следует отметить существенные отличия. У больных коклюшем младше 1 года концентрация цитокинов на каждом из рассматриваемых сроков заболевания ниже, чем у больных старше 1 года. Статистически значимые возрастные отличия средней концентрации ИЛ-4 наблюдаются на 2-й неделе, а на 3-й неделе продукция этого цитокина значимо ($p < 0,05$) повышается по сравнению с уровнем, зарегистрированным на 2-й неделе, в обеих возрастных группах.

Уровень продукции ИЛ-10 достоверно был ниже у детей младше 1 года на 4-й неделе болезни, составляя $547,9 \pm 150,8$ пг/мл против $889,0 \pm 278,3$ пг/мл сопоставимой группы ($p < 0,05$). Следовательно, наши исследования показали, что у детей младше 1 года лейкоциты обладают сниженной способностью продуцировать важные для реализации гуморального иммунного ответа

противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, что может определять несовершенство гуморального ответа, замедленную продукцию специфических антител в этой возрастной группе.

Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что возраст детей – важный фактор, определяющий цитокиновый профиль иммунного ответа при течении коклюша в виде как моно-, так и микст-инфекции. Низкие уровни продукции ИФН γ , ИЛ-8 следует рассматривать как иммунологические предикторы тяжести, «негладкого» течения коклюша. Особенности продукции таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, определяют несовершенство гуморального ответа у больных коклюшем младше 1 года. Выявление этих иммунологических маркеров может позволить прогнозировать течение коклюша у детей первого года жизни и обосновать необходимость иммуноориентированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005; 192. [Timchenko V.N., Babachenko I.V., Tseneva G.Y. Evolution of pertussis infection. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb, 2005; 192. (in Russ.)]
2. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 184. [Popova O. P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow: GEOTAR – Media, 2017; 184. (in Russ.)]
3. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. Санкт-Петербург: Наука, 2014; 175. [Babachenko I.V. Pertussis in children. Sankt-Peterburg: Nauka, 2014; 175. (in Russ.)]
4. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей. Лечащий врач 2011; 10: 55–60. [Vasyunina A.V., Krasnova E.I., Panasenko L.M. Whooping cough in children. Lechashchii vrach 2011; 10: 55–60. (in Russ.)]
5. Попова О.П., Петрова М.С., Борисова О.Ю., Абрамова Е.Н., Вартамян Р.В., Келли Е.И. Коклюш у детей раннего возраста. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6:19–24. [Popova O.P., Petrova M.S., Borisova O.Yu., Abramova E.N., Vartanyan R.V., Kelly E.I. Pertussis in children of early age. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2012; 6:19–24. (in Russ.)]
6. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А. Особенности иммунного ответа при коклюшной инфекции у детей Забайкалья. Журнал инфектологии 2010; 2(3): 80. [Epifantseva N.V., Vitkovsky Yu.A. Peculiarities of immune response in pertussis infection in children of Transbaikalia. Zhurnal infekologii 2010; 2(3): 80. (in Russ.)]
7. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности цитокинового профиля у детей, больных коклюшем. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 5: 33–37. [Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the cytokine profile in children suffering from pertussis. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2013; 5: 33–37. (in Russ.)]
8. Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., Калинина Н.М., Ценева Г.Я. Особенности клеточного звена и цитокинового профиля иммунного ответа у детей, больных коклюшем. Цитокины и воспаление 2006; 5(4): 3–9. [Babachenko I.V., Jarv N.E., Kalinina N.I., Tseneva G.Y. Peculiarities of cellular immunity and cytokine response in the children with the whooping cough. Citokiny i vospalenie 2006; 5(4): 3–9. (in Russ.)]

9. Краснова Е.И., Панасенко Л.М., Ефремов А.В. Содержание противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных коклюшем. Инфекционные болезни 2005; 3(1): 36–39. [Krasnova E.I., Panasenko L.M., Efremov A.V. The content of anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines in the blood serum of patients with pertussis. *Infektsionnye bolezni* 2005; 3(1): 36–39. (in Russ.)]
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008; 552. [Ketlinsky S.A. Simbirtsev A.S. *Citokiny*. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2008; 552. (in Russ.)]
11. Попова О.П., Скирда Т.А., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности специфического гуморального ответа и цитокиновой регуляции при коклюше у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 20: (5): 42–48. [Popova O.P., Skirda T.A., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the specific humoral response and cytokine regulation in whooping cough in children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2015; 20(5): 42–48. (in Russ.)]
12. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Волжанин В.М. Научно-исследовательская деятельность научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России в условиях модернизации здравоохранения (по итогам работы учреждения в 2014). Журнал инфектологии 2015; 7(4s): 5–36. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Volzhanin V.M. Research activities of the research Institute of pediatric infections of the FMBA of Russia in the conditions of modernization of health care (based on the results of the institution in 2014). *Zhurnal infektologii* 2015; 7(4s): 5–36. (in Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4s-5-36>

Поступила: 15.09.19

Received on: 2019.09.15

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.

Факторы риска для здоровья подростков: результаты массового опроса

Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, М.А. Рашид, Е.Е. Аринина

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Risk factors of adolescent health: mass poll results

R.U. Khabriev, R.I. Yagudina, M.A. Rashid, E.E. Arinina

Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Цель. Изучить распространение факторов риска развития неинфекционных заболеваний у подростков по результатам анкетирования.

Методы. Проведены 4 волны исследований в рамках мониторингового проекта «Факторы риска для здоровья человека» в 2014–2017 гг. Сформирована многоступенчатая стратифицированная территориальная случайная выборка из 1691 респондента в возрасте старше 11 лет. Доля подростков (возраст 11–19 лет) среди популяции исследования составила 10% (170 человек).

Результаты. Неблагоприятный профиль факторов риска развития неинфекционных заболеваний был представлен наличием избыточной массы тела у 10% опрошенных подростков, случаями повышения артериального давления – у 18%, неблагоприятным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников – у 60–70%, нарушениями питания – у 80–96%, низким уровнем физической активности – у 5%, курением – у 20% и употреблением алкоголя – у 26%. Наличие дефицита в 35% и избыточной массы тела – в 10% случаев, наряду с достаточным употреблением свежих овощей и фруктов, лишь в 7% случаев отражает грубые нарушения питания подростков, определяющие их развитие в будущем. Информированность подростков об основных факторах риска развития неинфекционных заболеваний остается низкой, не превышая 30–40% для разных факторов. Основными факторами, определяющими появление вредных привычек (употребление алкогольной и табачной продукции), у подростков являются пример близких родственников, друзей и стрессовые ситуации.

Область применения результатов. Педиатрия, общественное здоровье, эпидемиология.

Выводы. С целью коррекции факторов риска развития неинфекционных заболеваний необходимы привлечение широкого круга специалистов, а также интенсивные семейные и личные психологические консультации подростков. Разработанные меры позволят мотивировать подростков к здоровому образу жизни, что сможет уменьшить бремя неинфекционных заболеваний в популяции Российской Федерации.

Ключевые слова: подростки, общественное здоровье, факторы риска, массовый опрос, питание, курение, алкоголь.

Для цитирования: Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Рашид М.А., Аринина Е.Е. Поведенческие и физиологические факторы риска для здоровья у подростков: результаты массового опроса. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 91–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-91-99

Objective. To study the risk factors of noncommunicable disease spread in adolescents based on the mass pole results.

Methods. The authors conducted four waves of study within the framework of the monitoring project “Risk factors for human health” in 2014–2017. The study included a multistage stratified territorial random sample of 1,691 patients over 11 years. The research population included 170 adolescents (11–19 years) (10%).

Results. An adverse profile of risk factors for noncommunicable diseases was predetermined by: overweight in adolescents (10%), increased blood pressure (18%), unfavorable history of cardiovascular events in close relatives (60–70%), nutritional disorders (80–96%), low level of physical activity (5%), smoking (20%), and alcohol consumption (26% of respondents). The body weight deficiency (35%) and overweight (10%), along with sufficient consumption of fresh vegetables and fruits in only 7% of cases reflects gross malnutrition of adolescents, which determines their future development. Awareness of adolescents of the main risk factors for noncommunicable diseases remains low (less than 30–40% for different factors). The example of close relatives, friends and stressful situations predetermine the emergence of bad habits (consumption of alcohol and tobacco) in adolescents.

Scope of application. Pediatrics, public health, epidemiology.

Conclusion. In order to correct adverse risk factors of noncommunicable diseases, it is necessary to attract a wide range of specialists, including intensive family and personal psychological consultations with adolescents. These measures will motivate adolescents to a healthy lifestyle and reduce the burden of noncommunicable diseases in the population of the Russian Federation.

Key words: adolescents, public health, risk factors, mass poll, nutrition, smoking, alcohol.

For citation: Khabriev R.U., Yagudina R.I., Rashid M.A., Arinina E.E. Risk factors of adolescent health: mass poll results. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 91–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-91-99

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Хабриев Рамил Усманович – акад. РАН, д.м.н., д.фарм.н., проф., науч. рук. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0003-2283-376X
e-mail: institute@nrph.ru

Ягудина Роза Исмаиловна – д.фарм.н., проф., гл. науч. сотр. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья

им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-9080-332X

Рашид Михаил Акрамович – к.м.н., ст. науч. сотр. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-7546-4841

Аринина Евгения Евгеньевна – к.м.н., вед. науч. сотр. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-6431-037X
105064 Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Охрана здоровья и профилактическая помощь населению являются составляющими сферы здравоохранения. Это утверждается в «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», об этом настойчиво прописывается в «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» и ряде законодательных актов самого последнего времени [1, 2]. Успехи широких профилактических мероприятий, приведшие к нивелированию ведущих инфекций, полностью изменили структуру заболеваемости и причин смертности населения. В настоящее время главная роль принадлежит группе заболеваний неинфекционного происхождения, от которых, по данным ВОЗ, ежегодно умирают 38 млн человек [3]. При этом 1/3 умирают преждевременно, не дожив до 70 лет. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические заболевания легких и сахарный диабет убивают 3 из 5 человек в мире. В связи с этим единственно доступной стратегией оказалось изменение (модификация) доказанных (в настоящее время) факторов риска развития неинфекционных заболеваний. Предполагается, что контроль над этими факторами может способствовать предупреждению раннего развития этих заболеваний, облегчать их течение и отдалять время возникновения инвалидизирующих осложнений и смерти (исходов). В настоящее время указанная парадигма считается основой деятельности ВОЗ и большинства национальных систем здравоохранения. Сейчас ВОЗ под фактором риска понимает «фактор, повышающий вероятность неблагоприятных последствий для здоровья» [4].

Основными глобальными факторами риска в мире являются повышенный уровень артериального давления (причина 13% всех случаев смерти в мире), употребление табака (9%), повышенный уровень глюкозы в крови (6%), недостаточная физическая активность (6%) и избыточная масса и ожирение (5%). Эти факторы повышают риск развития неинфекционных хронических болезней, таких как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также сахарный диабет. Перечисленные факторы риска влияют на население, проживающее в странах, которые относятся ко всем группам по уровню дохода: высокому, среднему и низкому [5].

В соответствии с Политической декларацией государствами-членами ООН совместно с ВОЗ была разработана архитектура профилактики неинфекционных заболеваний, которая включает 9 добровольных глобальных целей, 25 показателей глобальной рамочной программы, а также глобальный механизм координации [6]. Для Российской Федерации борьба с неинфекционными заболеваниями является одним из приоритетов как во внутренней политике, так и на глобальном уровне. В борьбе

с неинфекционными заболеваниями выделяют два принципиальных направления. Первое – это формирование здорового образа жизни населения. Второе – адекватный ответ системы здравоохранения в плане своевременного выявления факторов риска и развивающихся неинфекционных заболеваний, взятие под контроль их течение с помощью эффективных лекарств и технологий. Оптимальной организационной формой борьбы с этими болезнями признано принятие национальной стратегии по борьбе с неинфекционными заболеваниями и соответствующего национального плана [7]. Очевидно, что меры стратегии должны быть стратифицированы в зависимости от разных факторов, включая возраст популяции. В связи с этим подростковый возраст приобретает особое значение.

Согласно расчетам ВОЗ каждый шестой человек в мире относится к подростковой категории: это составляет 1,2 млрд человек в возрасте от 10 до 19 лет. В 2012 г. 1,3 млн подростков скончались, главным образом по причинам, которые можно было предотвратить, или от заболеваний, которые можно было вылечить. В 2012 г. основными причинами смерти подростков явились травмы, ВИЧ-инфекция, суицид, инфекции нижних дыхательных путей и межличностное насилие. Употребление алкоголя или табака, недостаток физической активности, половые контакты без защитных средств и/или насилие могут угрожать здоровью подростков не только в настоящий момент, но и в будущем. Укрепление здоровых привычек и осуществление мер, направленных на то, чтобы надежно защитить молодых людей от рисков для здоровья, имеет большое значение для предотвращения проблем со здоровьем в течение взрослого периода, а также для будущего медико-санитарного и социального состояния страны [8].

По данным Федеральной службы государственной статистики, на 01.01.2017 года общая численность населения Российской Федерации – 146 804 тыс., из которых подростки составляют около 9,6% – 14 098 тыс. человек [9]. Анализ публикаций, посвященных состоянию здоровья детей и подростков России, свидетельствует, что на протяжении 20-летнего периода сохраняется тенденция к росту заболеваемости по обращаемости на 2–4% в год, увеличивается распространенность хронической патологии, снижается число здоровых детей во всех возрастно-половых группах. По данным государственной статистики, общая заболеваемость детей в возрасте от 0 до 15 лет, в том числе младших подростков (10–14 лет включительно), превышает 24 на 1 тыс. населения, а общая заболеваемость старших подростков (15–17 лет включительно) приближается к 20 на 1 тыс. населения. Во многих регионах России показатели заболеваемости превышают общероссийские. По данным официальной статисти-

стической отчетности за период с 2001 по 2008 г., частота всех классов болезней и первичная заболеваемость среди подростков в возрасте 15–17 лет увеличилась на 66,0 и 64,6% соответственно [10]. Отечественные авторы, анализируя состояние здоровья детей по результатам Всероссийской диспансеризации, отмечают неуклонное повышение частоты развития заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ (ассоциированных с избыточной массой тела и ожирением) за период с 2002 по 2007 г. При этом, несмотря на стабилизацию и/или снижение перечисленных показателей к 2007 г. в возрастных группах 12–15 лет, в группе 16–17 лет они значительно выше (7898,6 и 9941,6 на 100 тыс. детского населения соответственно). Кроме того, в группе 16–17 лет за исследуемый период отмечено увеличение распространенности упомянутых заболеваний с 9200,3 до 9941,6 на 100 тыс. детского населения соответственно [11]

Во многом это обусловлено высокой распространенностью основных факторов риска, данные о которых в нашей стране фрагментарны. Нами была сделана попытка оценить распространенность основных факторов риска по результатам массового анкетирования, что, с одной стороны, отражает внешнюю достоверность (обобщаемость) проблемы, а с другой – ограничено информированностью подростков по этому кругу вопросов.

Материалы и методы

В рамках мониторингового проекта «Факторы риска для здоровья человека» в 2014–2017 гг. были проведены 4 волны всероссийского опроса населения с целью изучения характера и особенностей образа жизни россиян, а также получения актуальной информации о рисках здоровью. По методологии исследование являлось массовым опросом населения России сотрудниками ВЦИОМ по формализованной анкете, разработанной сотрудниками Центра экономической оценки и моделирования факторов риска ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко». Аналитический этап работы осуществлялся с применением методик расчетов основных индексов, применяемых ВОЗ, при анализе первичных данных. Целевая аудитория: население России старше 11 лет. География исследования: 8 федеральных округов, 46 субъектов страны, 130 населенных пунктов. Общий объем выборки: 1 691 респондент. Тип выборки: многоступенчатая стратифицированная территориальная случайная выборка. Используемая схема выборки репрезентирует население Российской Федерации старше 11 лет по полу, возрасту, образованию и типу населенного пункта, в котором проживает респондент. Ошибка выборки состав-

ляет $\pm 3,5\%$. Доля подростков (возраст 11–19 лет) среди популяции исследования составила 10%.

Результаты

Анализ массы тела подростков проводился с учетом индекса массы тела (рис. 1). Выраженный дефицит массы тела выявлен в 1%, дефицит массы – в 35%, нормальная масса тела – в 54%, избыточная – в 9% и ожирение – в 1% случаев соответственно. Высокая доля дефицита массы тела отмечалась чаще у девушек: 52 и 28% соответственно.

Случаи повышения артериального давления более 140/90 мм рт.ст. отмечали у себя 18%, а затруднились ответить 9% опрошенных. Около 30% подростков не знали об уровне глюкозы в крови, 70% отметили нормальный уровень (менее 7 ммоль/л). Сходные результаты оказались в отношении концентрации общего холестерина: 29 и 70% соответственно. Однако у 1% опрошенных его уровни превышали 8 ммоль/л.

О наличии заболеваний у родственников первой линии родства не знали около 31% опрошенных. Остальные респонденты отметили следующие заболевания: артериальную гипертензию (24%), сахарный диабет (24%), мозговой инсульт (22%), онкологические заболевания (21%), инфаркт миокарда (15%),

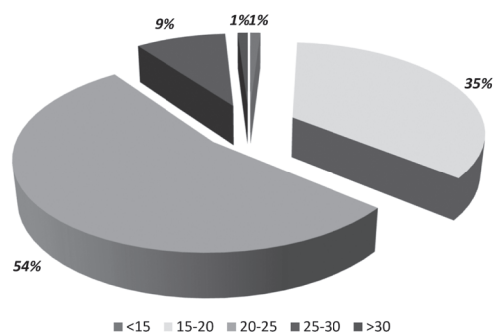


Рис. 1. Индекс массы тела в группе подростков (в %, собственные данные).

Fig. 1. Body mass index in a group of adolescents (in %, own data).

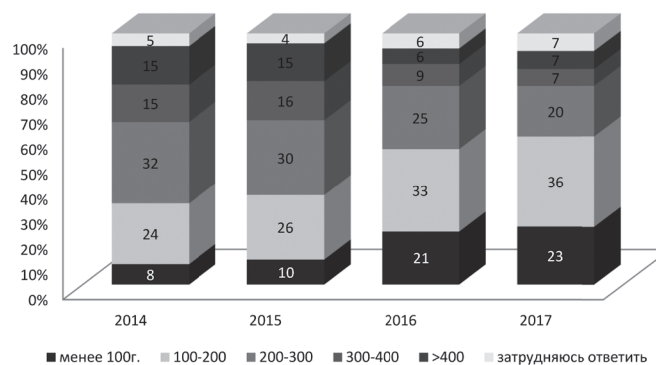


Рис. 2. Суточное употребление свежих овощей и фруктов подростками по годам (собственные данные).

Fig. 2. Daily intake of fresh vegetables and fruits by adolescents by years (own data).

нарушения ритма сердца (15%) и стенокардию (10%). Со случаями внезапной смерти близких родственников (женщин моложе 50 лет и мужчин моложе 60 лет) сталкивались 24% респондентов.

При оценке характера питания учитывалось количество употребления свежих овощей и фруктов в сутки (норма более 400 г). О наличии такой нормы не знали около 7% подростков (рис. 2). В целом достаточное количество свежих овощей и фруктов употребляет не более 15% подростков. В то же время за прошедшие 4 года этот показатель снизился в 2 раза – до 7% к 2017 г.

Об уровне физической активности судили по трем показателям: характере основной деятельности, продолжительности ежедневных пеших прогулок, частоте занятий физической культурой в неделю. Свою ежедневную деятельность как «сидячую» отметили 39% подростков, 29% – преимущественно связанную с ходьбой, 18% – связанную с тяжелым физическим трудом, 8% дали другой ответ [12]. С учетом возраста продолжительность пешей прогулки у подростков удовлетворительная – у 24% она составляет 60–90 мин, у 44% – более 90 мин. Лишь 26% респондентов занимаются физической культурой 5–7 раз в неделю, а 13% – менее 1 раза. Стоит отметить положительную динамику по исследуемому показателю в популяции в целом за 2014–2017 г. Доля тех, кто занимается физической культурой менее 1 раза в неделю, за 4 года сократилась на 17% (с 55% в 2014 г. до 38% в 2017 г.).

С учетом ранее описанных показателей (характер деятельности, длительность ежедневных пеших прогулок и частота занятия физической культурой в свободное время) в ходе обработки результатов проведенного исследования рассчитан индекс физической активности населения. Для подростков он представлен на рис. 3 [12]. У 68% подростков индекс физической активности является средним, доля низкого уровня и физически неактивных лиц составляет 5%. В целом в исследуемой популяции за последние 4 года на 11% сократилась доля граждан с уровнем физической активности ниже среднего (с 32% в 2014 г. до 21% в 2017 г.) и на 8% возросла доля россиян с удовлетворительным уровнем физической активности (с 63% в 2014 г. до 75% в 2017 г.). Наибольшие изменения



Рис. 4. Частота курения среди подростков (в %, собственные данные).

Fig. 4. Frequency of smoking among adolescents (in %, own data).

наблюдаются в группе со средним уровнем исследуемого показателя.

Наиболее распространенным возрастом начала курения в России является период от 15 до 20 лет. Свою первую сигарету в этом возрастном интервале попробовали 54% опрошенных россиян, кто курил ранее или курит в настоящее время. Первую сигарету в возрасте до 14 лет выкурили 26% опрошенных. Большинство респондентов (83% мужчин и 78% женщин) начали курить в возрасте до 20 лет.

Согласно опросу доля курильщиков среди россиян составляет около 40%: постоянными курильщиками (курят ежедневно) являются 35%, еще 5% курят время от времени. Ответы подростков на указанный вопрос представлены на рис. 4. Доля курящих подростков составляет приблизительно 21%. Среднее число потребляемых табачных изделий, которое выкуривают регулярные курильщики, составляет 5–6 сигарет промышленного производства в день.

Длительность («стаж») курения у подростков представлена следующим образом: менее 5 лет – 77%, 6–10 лет – 13% и 10–15 лет – 6% соответственно. Причины начала употребления табака у подростков были во многом сходными с таковыми у взрослых лиц (рис. 5). В 50% случаев причиной начала курения называют пример курящих друзей и/или стрессовый фактор. Фактор доступности сигарет составил лишь 11%. В то же время, в отличие от взрослых, авторитет уважаемой личности или «другие причины» (желание попробовать новое, визуальный интерес и т.д.) не играли для подростков какой-либо роли. Отметим, что с разной периодичностью курят непосредственно у себя дома (в закрытом/ смежном помещении) 60% опрошенных потребителей табака, из них 51% курят дома ежедневно.

Оценка степени никотиновой зависимости проводилась с учетом баллов теста Фагестрема [13]. Как видно из рис. 6, большинство подростков имеет слабую или очень слабую зависимость (суммарно 84%), а сильную или очень сильную зависимость – около 6%. В отличие от взрослых, у которых за период 2014–2017 гг. доля лиц с сильной зависи-

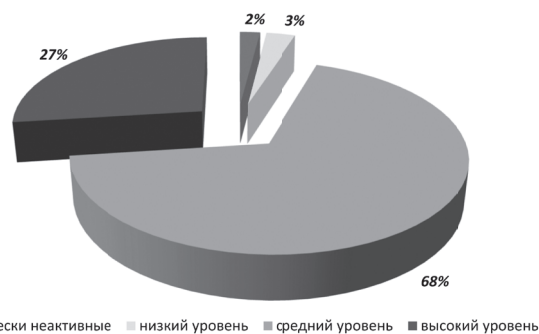


Рис. 3. Уровень физической активности подростков (суммарный, собственные данные).

Fig. 3. The level of physical activity of adolescents (total, own data).

мостью от никотина снизилась на 4% (с 27 до 23%), в группе подростков такой тенденции не отмечено. В то же время мотивация к отказу от курения не столь однозначна [13]. Очевидно, что в большинстве случаев мотивация слабая или отсутствует (80%). Слабая зависимость и низкая мотивация к отказу отражают в большей степени выбор подростка курения как формы рискованного поведения в своей социальной среде, тем самым определяя необходимость и потребность в групповых психологических консультациях.

При изучении употребления алкоголя было установлено, что за предшествующий год (до начала очередного этапа исследования) 24–26% подростков употребляли алкогольные продукты хотя бы один раз. Исходя из полученных данных очевидно, что 55% подростков употребляют алкоголь хотя бы 1 раз в месяц, а около 20% – чаще 1 раза в неделю. Впервые попробовали алкоголь в возрасте младше 10 лет 8%, в возрасте 11–14 лет – 21%, 15–17 лет – 41% и в 18–20 лет – 24% подростков соответственно.

Предпочитают напитки слабой крепости 60% подростков. В то же время в ходе исследования выявлена закономерность, характерная как для подростков, так и взрослых лиц нашей страны. В целом характер употребления алкогольной продукции не менялся: 35% населения от тех, кто употребляет алкоголь в настоящее время, как правило, ограничиваются одной порцией напитка; 23% выпивают за один раз 2 порции; еще 36% употребляют не менее 3 порций за 1 раз. При этом минимальное количество порций характерно для употребления напитков слабоалкогольных и средней крепости, а максимальное – для крепкого алкоголя. С учетом соответствия 1 стандартной порции 10 г чистого алкоголя, такая тенденция опасна в отношении развития алкогольной зависимости в будущем.

Отказаться от употребления алкоголя пытались не более 5–7% подростков. Никогда не обращались за помощью 95% опрошенных, лишь 4% респон-

дентов указали, что им потребовалась помощь близких и/или врачей.

Обсуждение

Неинфекционные заболевания представляют основную проблему здравоохранения экономически развитых стран во всем мире. Возможность предотвращения этих заболеваний или уменьшения выраженности их последствий опирается на своевременную коррекцию факторов риска их развития. Омоложение большинства неблагоприятных исходов неинфекционных заболеваний диктует необходимость прицельной работы с группой подростков, у которых часть факторов риска уже имеется (немодифицируемые), а другая часть может возникнуть впервые (модифицируемые). К последним относят курение, избыточную массу тела, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности и др. В нашей работе группа подростков была выделена из общей популяции, в которой проводилось исследование состояния здоровья на основании анкетирования [1–8].

По определению ВОЗ, подростковый возраст один из критических переходных периодов жизненного цикла; для него характерны бурные темпы роста и изменений, уступающие лишь темпам роста и изменений, происходящих в грудном возрасте. Многие аспекты такого роста и развития управляются биологическими процессами, а достижение полового созревания знаменует переход из детства в подростковый возраст. Биологические детерминанты подросткового возраста носят, как правило, всеобщий характер, однако продолжительность и характерные особенности этого периода могут варьировать в зависимости от времени, культуры и социально-экономических ситуаций. За последнее столетие этот период претерпел многочисленные изменения, которые касаются более раннего наступления половой зрелости, более позднего возраста вступления в брак, урбанизации,

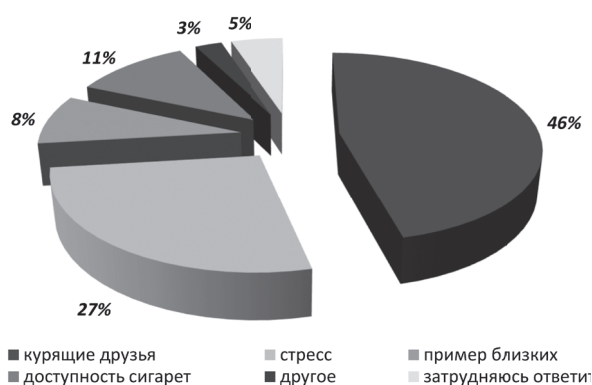


Рис. 5. Распространенность разных факторов начала курения у подростков (в %, собственные данные).

Fig. 5. The prevalence of various factors onset of smoking in adolescents (in %, own data).

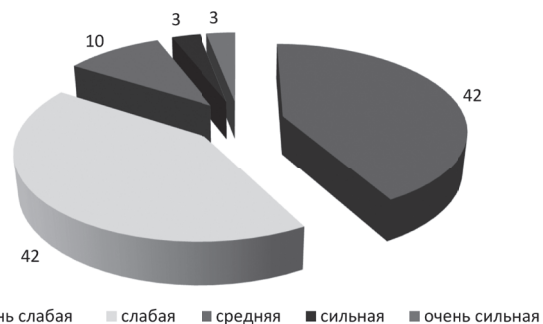


Рис. 6. Распределение подростков (в %) в зависимости от выраженности никотиновой зависимости по тесту Фажестрема (собственные данные).

Fig. 6. The distribution of adolescents (in %) depending on the severity of nicotine addiction according to the Fagestrem test (own data).

глобальной коммуникации и изменения сексуальных отношений и форм поведения [14, 15].

Комитет экспертов ВОЗ в 1977 г. предложил считать подростками лиц 10–19 лет, подразделяя подростковый возраст на ранний (10–14 лет) и поздний (15–19 лет). Подростковый возраст был определен как период, в течение которого: а) завершается половое развитие от появления вторичных половых признаков до наступления половой зрелости; б) психологические детские процессы сменяются поведением, характерным для взрослых; в) происходит переход от полной социально-экономической зависимости от взрослых к относительной социальной и частично экономической независимости [14]. Российское здравоохранение считает подростками лиц в возрасте 15–17 лет (включительно), что определяет и ограничения проводимых научных исследований.

Однако следует отметить, что в Российском законодательстве термина «подростки» не существует, оно инкорпорировано в термин «дети». Определение «подростки» применяется, как правило, в социологических исследованиях (включая сферу здравоохранения). С точки зрения действующего закона, детьми признаются лица, не достигшие совершеннолетия (т.е. возраста 18 лет). Данная группа населения в соответствии с нормами Гражданского кодекса РФ не имеет полной дееспособности. В данной группе выделяются возрастные категории: от рождения до шестилетнего возраста – малолетние, которые не могут самостоятельно, без родителей (лиц их заменяющих) осуществлять свои права и обязанности, т.е. являются полностью недееспособными. Малолетние – в возрасте от 7 до 14 лет – обладают частичной дееспособностью. Несовершеннолетние дети – в возрасте от 15 до 18 лет. Они обладают неполной дееспособностью, могут совершать с согласия родителей (лиц их заменяющих) гражданские сделки, самостоятельно распоряжаться стипендией, заработком и др. Указанная возрастная группа может обладать деликтоспособностью; с точки зрения уголовного закона выделяются две возрастные группы 14–15 и 16–17 лет [15]. В США в исследованиях используется градация подростков по месту их обучения – учащиеся средних и старших классов (middle and high school students). В связи с этим нам представилось возможным выделение группы 11–19 лет для анализа состояния здоровья подростков.

Один из значимых факторов риска – ожирение. Согласно нашим данным у 9% подростков имелась избыточная масса тела, а у 1% – ожирение. В США согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) доля лиц с ожирением в возрасте 12–19 лет к концу 2014 г. достигла 20,5%. Причинами такой эпидемии наряду с доступностью фастфуда называется низкий уровень физической активности и отсутствие навыков здорового питания

в семье [16]. Наши данные сходны с таковыми у отечественных исследователей [17].

Употребление свежих овощей и фруктов в пищу как наиболее часто исследуемый и информативный показатель здорового питания снижается во всем мире и характерно для всех возрастных групп. В Российской Федерации оптимальное потребление (более 400 г/сут) оказалось типичным лишь для 7% подростков. За прошедшие 4 года этот показатель снизился в 2 раза. В 2015 г. были подведены итоги «поведенческого» исследования в США (Behavioral Risk Factor Surveillance System), согласно которому лишь 9% лиц употребляли овощи и 12% – фрукты в достаточном количестве. Нездоровое пищевое поведение наиболее часто встречалось у мужчин в целом, у подростков, а также в семьях с низким доходом [18].

За прошедшие 4 года нами отмечено увеличение уровня физической активности среди всех респондентов. Для подростков это имеет дополнительное значение, поскольку большую часть периода дневной активности (6–8 ч) они проводят в школе. Согласно рассчитанному индексу физической активности малоактивными среди подростков остаются около 5% респондентов. Резервом для улучшения физического статуса, нормализации характера питания и ликвидации ожирения служит разработка общенациональной программы здоровья подростков, обязательными участниками которой должны быть сами подростки, школа и общество. Сходные программы были разработаны в ряде стран [19].

В Российской Федерации дополнительными факторами риска также явились отягощенная по основным сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность у 25–30% подростков, высокая доля лиц с сахарным диабетом (7–9%) и онкологическими заболеваниями (21%) в популяции.

Находкой нашего исследования оказался дефицит массы тела, выраженность которого у подростков достигла 36%. Среди причин такого явления в литературе упоминаются особенности поведения подростков (забывают поесть), неустойчивость психики, подверженность стрессам, плохое материальное положение (недоедание), а также участвовавшие случаи психических расстройств (анорексия). Как и во всем мире, среди подростков Российской Федерации дефицит массы тела оказался более типичным для девушек.

Неблагоприятной представляется и низкая осведомленность подростков в отношении факторов риска. Так, 25–30% не осведомлены в отношении оптимальных уровней физической активности, артериального давления, потребления овощей и фруктов и т.д. Это затрудняет понимание подростками любых разработанных рекомендаций и алгоритмов и обуславливает низкую приверженность здоровому поведению.

Особое внимание медицинских и общественных организаций приковано к проблеме употребления подростками продуктов, способных вызывать пси-

хическую или физическую зависимость. К таковым относят табак, алкоголь, наркотические и психотропные препараты, а также (в ряде работ) и пищу с высоким содержанием сахара. Наряду с непосредственным вредом здоровью зависимое поведение служит предиктором пагубного психического и социального развития личности подростка в будущем.

Начало курения в Российской Федерации, как и в мире в целом, приходится на подростковый возраст. Около 80% респондентов нашего исследования начали курить в возрасте моложе 20 лет. Согласно данным CDC (США) 90% курильщиков начали курить в возрасте до 18 лет. При изучении причины начала курения (как их видят подростки) было установлено, что курящие друзья и/или стресс оказались ответственными в 73% случаев. В литературе обсуждаются следующие факторы начала курения в подростковом возрасте: социальное окружение (родители и друзья), биологические и генетические факторы (повышенная чувствительность к никотину, высокая подверженность развитию зависимости, курение матери во время беременности), психологические нарушения (тревожность, депрессия, стресс), ожидание положительного эффекта (употребление для снижения массы тела, подавления стресса и т.д.), низкий социально-экономический статус и образовательный уровень, низкая самооценка, доступность сигарет и др. [20].

Частота курения среди подростков в Российской Федерации оказалась сравнимой с таковой в США и европейских странах (20–25%). Основным курительным продуктом были сигареты промышленного производства, однако в связи с подорожанием сигарет обнаружилась тенденция к увеличению потребления сигарет, скрученных вручную (самкруток). Несмотря на обсуждаемое увеличение употребления других никотинсодержащих продуктов (электронных сигарет и т.д.), их доля в регулярном потреблении не превышает 1%. Тем самым основной ущерб здоровью от курения в Российской Федерации приходится на вдыхание продуктов сгорания табака (комбустсионный тип), что представляет собой самый неблагоприятный паттерн потребления. Для сравнения – в США употребление никотинсодержащих продуктов среди подростков представлено следующим образом: электронные сигареты – 11,3%, сигареты – 8,0%, сигары – 7,7%, бездымные формы табака – 5,8% [20].

Выраженность никотиновой зависимости у подростков Российской Федерации оказалась низкой, в 84% случаев была представлена слабой или очень слабой. Однако мотивация к отказу от курения остается слабой (61%) или отсутствует (19%). Этот факт указывает на необходимость выработки индивидуального подхода для преодоления тяги к «рисковому» поведению у подростков и мотивации их к отказу от привычки.

В ходе изучения употребления алкоголя показано, что регулярно (1 раз в неделю и чаще) алкоголь употребляет около 19% подростков. Особую настороженность вызывает начало употребления алкоголя в 8% в детском возрасте (младше 10 лет). Предпочтение подростки Российской Федерации отдают напиткам слабой крепости (менее 20%), представленные в основном пивом и алкогольными коктейлями – 64%. В средствах массовой информации неоднократно обсуждался вопрос подверженности подростков алкоголизму, особенно пивному. В последние годы в России наблюдается тенденция к росту распространенности злоупотребления алкоголем в подростковой и молодежной среде, причем предпочитаемый вид спиртных напитков – пиво. Установлено, что пиво занимает первое место среди всех употребляемых учащимися напитков, как в Москве, так и в России в целом. Статистические данные свидетельствуют, что за период с 1997 по 2005 г. производство пива в Российской Федерации увеличилось в 4 раза, а его потребление – почти в 3 раза и составило 62 л на человека в год. Уровень производства и употребления водки и ликеро-водочных изделий за этот период почти не изменился. Среди основных причин роста употребления пива среди подростков специалисты указывают на высокую его доступность, влияние рекламы, отсутствие выраженных нарушений поведения и работоспособности при употреблении пива, убежденность значительной части населения в безопасности и даже полезности этого напитка. Проводились исследования по сравнительному анализу психофизиологических эффектов крепких и слабоалкогольных (пиво, джин-тоник) напитков, при этом было показано, что легкие напитки так же быстро, как и водка, могут способствовать развитию алкоголизма [21].

Отдельного внимания заслуживает характер употребления продуктов, содержащих алкоголь. Если употребление слабоалкогольных напитков в малом количестве можно соотнести с попыткой подростков к социализации, то употребление крепкого алкоголя в больших количествах (более 3 порций за 1 раз) служит отражением стойко воспринятой привычки (как правило, в семье) и проявлением начальной (или развернутой) стадии алкогольной болезни, требующей вмешательства врачей, семьи и общества в целом. Сходная тенденция определяется и в США, где согласно наблюдательному исследованию Youth Risk Behavior Survey (YRBS) 1991–2015 гг. получены примечательные данные. Когда-либо употребляли алкоголь 63,2%, попробовали в возрасте до 13 лет – 17,2%, регулярно употребляют алкоголь более 1 раза в месяц – 32,8%, употребляют более 5 порций за 1 раз – 17,7% подростков. При этом выделенные показатели оказались неизменными в течение 2013–2015 гг. [22].

Таким образом, очевидна необходимость привлечения широкого круга специалистов, включая интенсивные семейные и личные психологические консультации, для определения тактики работы с подростками.

Выводы

1. У подростков выявлен неблагоприятный профиль факторов риска неинфекционных заболеваний, представленный избыточной массой тела у 10%, случаями повышения артериального давления — у 18%, анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников — у 60–70%, нарушениями питания — у 80–96%, низким уровнем физической активности — у 5%, курением — у 20% и употреблением алкоголя — у 26% опрошенных.

2. Наличие дефицита в 35% и избыточной массы тела в 10% случаев наряду с достаточным употребле-

нием свежих овощей и фруктов лишь в 7% случаев отражает грубые нарушения питания подростков, определяющее их развитие в будущем.

3. Информированность подростков в отношении основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний остается низкой, не превышая 30–40% для разных факторов, что не позволяет мотивировать их к поддержанию здорового образа жизни.

4. Основными факторами, определяющими появление вредных привычек (употребление алкогольной и табачной продукции) у подростков служат пример близких родственников, друзей и стрессовые ситуации. Высокая вероятность развития пагубной зависимости в будущем также поддерживается ранним началом употребления психоактивных веществ, степенью зависимости и низкой мотивацией к отказу.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ. <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html> [«On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation». Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 N 323-FZ. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
2. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf> [The concept of development of the healthcare system in the Russian Federation until 2020. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
3. *Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H. et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2224–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
4. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. ВОЗ, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44203/8/9789244563878_rus.pdf?ua=1&ua=1 [Global health risk factors. Mortality and disease burden due to some major risk factors. WHO, 2015. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
5. Неинфекционные заболевания. ВОЗ. Информационный бюллетень №355. Январь 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> [Noncommunicable diseases. WHO. Newsletter No. 355. January 2015 (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
6. Глобальный план действий по профилактике и борьбе с НИЗ 2013–2020, ВОЗ 2013 год. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/GCM_First_WHO_Discussion_Paper_FINAL_RUSSIAN.pdf [Global Plan of Action for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020, WHO 2013. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
7. Европейское совещание ВОЗ для национальных руководителей и менеджеров программ по НИЗ. Москва, июнь 2017 г. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/06/09/5595> [WHO European meeting for national managers and program managers on NCDs. Moscow, June 2017. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
8. Подростки: риски для здоровья и их пути решения. Информационный бюллетень ВОЗ N°345. Май 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/ru/> http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf [Adolescents: health risks and their solutions. WHO Newsletter N 345. May 2016 (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
9. Российский статистический ежегодник 2017 год. Москва, 2017; 84–90. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf [Russian statistical yearbook 2017. Moscow, 2017; 84–90. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
10. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация Европейских и Российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков). М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2010; 54. [The strategy «Health and development of adolescents in Russia» (harmonization of European and Russian approaches to the theory and practice of protecting and strengthening adolescent health). Moscow: Scientific Center for Children's Health RAMS, 2010; 54. (in Russ.)]
11. *Широкова В.И., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., Воронаева Я.В.* Мониторинг диспансеризации детского населения: состояние и задачи по повышению его эффективности. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 54(4): 4–10. [Shirokova V.I., Tsaregorodtsev A.D., Kobrinisky B.A., Voropayeva Ya.V. Medical examination monitoring in the pediatric population: state-of-the-art and tasks for enhancing its effectiveness. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2009; 54(4): 4–10. (in Russ.)]
12. Методические рекомендации по организации программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний. ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет 2008 г. http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/ORGZDRAV/Orgproga/org_proga.html [Guidelines for the organization of programs for the prevention of chronic noncommunicable diseases. Moscow State Medical and Dental University 2008. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
13. Методические рекомендации «Оказание медицинской помощи взрослому населению по профилактике и отказу от курения». Письмо Минздравсоцразвития России №14-3/10/1-2817 от 5 мая 2012 г. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6839> [Methodological recommendations «Providing medical assistance to the adult population for the prevention and cessation of smoking.» Letter of the Ministry of Health and Social Development of Russia

- N 14-3/10/1-2817 of May 5, 2012 (in Russ.) Ссылка активна на 27.02.2020.
14. Развитие подростков. Критический переходный период. ВОЗ. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/ru/index.html [The development of adolescents. Critical Transition. WHO. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
 15. Национальная социологическая энциклопедия. <http://voluntary.ru/termin/podrostkovyi-vozzrast.html> [National Sociological Encyclopedia (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
 16. Prevalence of Childhood Obesity in the United States, 2011–2014. <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html> Ссылка активна на 27.02.2020.
 17. Шарпова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2004; 49(1): 56–60. [Sharapova O.V., Tsaregorodtsev A.D., Kobrinskii B.A. All-Russian prophylactic medical investigation: the main trends in the health status of children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2004; 49(1): 56–60. (in Russ.)]
 18. Only 1 in 10 Adults Get Enough Fruits or Vegetables. <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/division-information/media-tools/adults-fruits-vegetables.html> Ссылка активна на 27.02.2020.
 19. The WSCC Model and Childhood Obesity Prevention. <https://www.cdc.gov/healthyschools/obesity/> Ссылка активна на 27.02.2020.
 20. Youth and Tobacco Use. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/youth_data/tobacco_use/index.htm Ссылка активна на 27.02.2020.
 21. Пивной алкоголизм среди подростков в России. <http://alcoholismhls.ru/2013/11/11/pivnoj-alkogolizm-u-podrostkov/> [Beer alcoholism among adolescents in Russia. (in Russ.)] Ссылка активна на 27.02.2020.
 22. Trends in the Prevalence of Alcohol Use National YRBS: 1991–2015. https://www.cdc.gov/healthyyouth/data/yrbs/pdf/trends/2015_us_alcohol_trend_yrbs.pdf Ссылка активна на 27.02.2020.

Поступила: 03.02.20

Received on: 2020.02.03

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.

Динамика заболеваемости у девушек 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 sickness rate in 15–17- year-old girls in the Russian Federation

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

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

Состояние здоровья детского населения Российской Федерации, в том числе подросткового, в последние 30 лет характеризуется негативными тенденциями.

Цель исследования. Выявить основные тенденции общей и впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости девушек 15–17 лет в Российской Федерации, а также отследить величину и динамику хронизации заболеваний по классам и отдельным болезням.

Материал и методы. С использованием метода дескриптивной статистики проанализированы данные формы №12 федерального статистического наблюдения за период 2000–2017 гг.

Результаты. Выявлен значительный рост как общей заболеваемости с 1613,8 до 2532,5 на 1000 девушек (на 56,9%), так и впервые в жизни зарегистрированной с 967,5 до 1577,3 (на 63,0%). Рост общей заболеваемости наблюдается по большинству классов болезней, в том числе новообразования (в 2,4 раза), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 2,4 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 2,3 раза), болезни системы кровообращения (в 2 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2 раза). Рост впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости выявлен в отношении большинства классов болезней, из них травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 2,5 раза), болезни нервной системы (в 2,2 раза), болезни системы кровообращения (в 2 раза), новообразования (в 2 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 2 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 1,9 раза). Высокий показатель хронизации суммарно по всем классам болезней 1,67 в 2000 г. и 1,61 в 2017 г. отражают высокий уровень хронической патологии у девушек 15–17 лет, что не является благоприятной характеристикой состояния их здоровья. Анализ динамики показателя хронизации заболеваний выявил наибольший его прирост в отношении классов врожденных аномалий (пороков развития; на 31,1%) и новообразований (на 23,0%), а в отношении отдельных нозологий выраженный рост отмечен по расстройствам менструаций (в 5,8 раза) и почечной недостаточности (в 4,2 раза).

Заключение. Здоровье детей, особенно подростков, определяет здоровье нации на ближайшую перспективу, поэтому вопросы его сохранения и улучшения нуждаются в самом пристальном внимании.

Ключевые слова: подростки, девушки, заболеваемость, хронические болезни.

Для цитирования: Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н. Динамика заболеваемости у девушек 15–17 лет в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 100–108. DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–3–100–108

The children's health condition in the Russian Federation, including adolescents, has been characterized by negative trends in the past thirty years.

Objective. To identify the main trends in sickness rate (both total and registered for the first time) in 15–17-year-old girls in the Russian Federation, as well as to track the quantity and dynamics of chronicity of diseases by classes and types.

Material and methods. The authors analyzed the data of form №12 of the federal statistics in 2000–2017 using the descriptive statistics method.

Results. The researchers revealed a significant increase both in the total sickness rate from 1613,8 to 2532,5 per 1,000 girls (by 56,9%) and in the sickness rate registered for the first time from 967,5 to 1577,3 per 1,000 girls (by 63,0%). The increase in total incidence is observed in the most classes of diseases: neoplasms (2,4 times), injuries, poisoning and some other consequences of external causes (2,4 times), congenital anomalies (malformations; 2,3 times), cardiovascular diseases (2 times), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (2 times). Also there was revealed the increase in the incidence registered for the first time in the overwhelming majority of classes of diseases, for example: injuries, poisoning and some other consequences of external causes (2,5 times), diseases of the nervous system (2,2 times), cardiovascular diseases (2 times), neoplasms (2 times), diseases of the ear and mastoid process (2 times), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (1,9 times). High index of the chronicity for all classes of diseases reflect the initially high level of chronic pathology in 15–17-year-old girls, which is an unfavorable characteristic of their health condition. Having analyzed the chronization index the authors revealed its maximum growth for congenital anomalies (malformations; by 31,1%) and neoplasms (by 23,0%), and for certain nosologies: menstrual disorders (5,8 times) and renal failure (4,2 times).

Conclusion. The health of children, and especially adolescents, determines the national health in the nearest future; therefore, its preservation and improvement require thorough attention.

Key words: adolescents, girls, sickness rate, chronic diseases.

For citation: Banteva M.N., Manoshkina E.M., Matveev E.N. Dynamics of sickness rate in 15–17- year-old girls in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(3): 100–108 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–3–100–108

Детское население, особенно подростковое (15–17 лет), является важнейшим ресурсом общества и в то же время самым уязвимым его звеном, четко реагирующим на неоднозначное состояние социально-экономической ситуации в стране развитием негативных тенденций показателей здоровья [1]. За последние четверть века в Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости как взрослого, так и детского населения [1–8]. При этом состоянии здоровья детей, в том числе подростков, имеет негативные тенденции во всех регионах Российской Федерации: так, за последние два десятилетия заболеваемость детей 0–14 лет увеличилась на 68,4%, а подростков – на 98,4%. Более высокий уровень заболеваемости старшей подростковой группы 15–17 лет по сравнению с другими возрастными группами был выявлен при Всероссийской диспансеризации детского населения России 2000 г. [9].

За 2011–2016 гг. у подростков зарегистрирован рост общей заболеваемости по следующим классам болезней: новообразования (на 31,9%), болезни крови и кроветворных органов (на 11,7%), болезни эндокринной системы (на 17,9%), болезни глаза и придаточного аппарата (на 12,0%), врожденные аномалии (пороки развития; на 9,8%), травмы и отравления (на 9,4%) [10]. Первичная заболеваемость подростков 15–17 лет выросла в Российской Федерации за период с 1991 по 2015 г. по всем классам болезней [11]. При этом отмечено, что максимальный рост первичной заболеваемости зарегистрирован вследствие болезней крови (в 8,3 раза), новообразований (в 7,5 раза), болезней мочеполовой (в 5,6 раза), эндокринной (в 5,5 раза) и костно-мышечной (в 5,4 раза) систем.

По статистическим данным, полученным при анализе амбулаторно–поликлинических обращений детского населения Санкт-Петербурга, за 10 лет (2000–2010 гг.) отмечается рост общей заболеваемости детей от 0 до 14 лет по обращаемости – на 21 %, первичной – на 22%, а среди подростков 15–17 лет – на 25 и 24% соответственно [12]. При этом заметный рост отмечен практически по всем классам болезней. Следует отдельно отметить особенность современной патологии детского и подросткового возраста – уча-

щение перехода острых форм заболеваний в рецидивирующие и хронические, а также увеличение распространенности первичной хронической патологии [12].

Анализ заболеваемости подростков 15–17 лет за 2000–2015 гг. в Российской Федерации подтвердил рост числа случаев заболеваний, выявленных впервые в жизни, на фоне роста общей заболеваемости в целом, что свидетельствует об увеличении числа случаев у населения старшего подросткового возраста как хронической, так и острой патологии [13]. Привлекает внимание, что в настоящее время происходит рост распространенности хронической патологии на фоне снижения обращаемости по поводу острых заболеваний, при значительном приросте численности диспансерной группы детского населения по следующим классам болезней: новообразования (на 105,3%), врожденные аномалии (пороки развития; на 63,0%), травмы и отравления (на 56,3%), а также и по отдельным болезням [2, 14]. Соотношение общей и первичной заболеваемости служит индикатором перехода острых заболеваний в хроническую стадию. Данный показатель в последние годы неизменно растет, однако темп его роста несколько замедлился в последнее время [15].

Состоянием здоровья девушек, будущих матерей, во многом определяется потенциал воспроизводства населения и здоровье будущего поколения, что приобретает особое значение на фоне демографического кризиса в стране. В связи с изложенным изучение тенденций роста заболеваемости и динамики хронизации болезней у девушек 15–17 лет представляется актуальным.

Цель исследования: выявить основные тенденции общей и впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости девушек 15–17 лет в Российской Федерации за период 2000 – 2017 гг. по классам и отдельным болезням, а также отследить величину и динамику 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 девушек 15–17 лет. Проведен анализ прироста (убыли) показателей в 2017 г. по отношению к 2000 г. Данные по заболеваемости приводятся в разрезе классов и отдельных болезней в соответствии с МКБ-10. На основании данных заболеваемости вычислен показатель хронизации заболеваний как отношение общей заболеваемости к впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости. Для статистической обработки данных использованы электронные таблицы Microsoft Excel 2010г.

© 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

Манюшкина 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

Результаты

Общая зарегистрированная заболеваемость девушек 15–17 лет за период 2000–2017 гг. существенно выросла: с 1613,8 до 2532,5 на 1000 девушек (на 56,9%; см. таблицу). Аналогичный существенный рост общей заболеваемости разной степени выраженности наблюдается также и в отношении большинства классов болезней: новообразования (в 2,4 раза), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 2,4 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 2,3 раза), болезни системы кровообращения (в 2 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 1,9 раза), болезни нервной системы (в 1,9 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 1,8 раза), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (в 1,6 раза), болезни органов дыхания (в 1,6 раза), болезни глаза и его придаточного аппарата (в 1,5 раза). Менее существенный прирост наблюдается по следующим классам: болезни мочеполовой системы (на 44,4%), болезни кожи и подкожной клетчатки (на 42,0%), болезни органов

пищеварения (на 35,9%), психические расстройства и расстройства поведения (на 23,7%).

При анализе динамики общей заболеваемости по отдельным болезням выраженный рост выявлен по следующим нозологическим единицам: ожирение (в 4,3 раза), нарушения свертываемости крови (в 3,9 раза), астма, астматический статус (в 2,8 раза), инсулинзависимый сахарный диабет (в 2,7 раза), почечная недостаточность (в 2,7 раза), болезни поджелудочной железы (в 2,5 раза), церебральный паралич (в 2,5 раза), эпилепсия, эпилептический статус (в 2,3 раза), аллергический ринит (поллиноз; в 2,2 раза), реактивные артропатии (в 2,1 раза), анемия (в 1,9 раза), расстройства менструаций (в 1,9 раза), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (в 1,8 раза), пневмонии (в 1,7 раза). Менее существенный прирост показателя выявлен по следующим нозологиям: миопия (на 28,6%), болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (на 22,3%), гастрит и дуоденит (на 22,1%), инсулиннезависимый сахарный диабет (на 18,2%), хронические болезни миндалин и аденоидов (на 15,8%), мочекаменная болезнь (на 10,8%), гломерулярные, тубулоинтер-

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

Table. The total and the first time registered incidence in girls 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

Наименования классов и отдельных болезней	Общая заболеваемость, на 1000 девушек		Темп прироста/убыли, %	Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость, 1000 девушек		Темп прироста/убыли	Показатель хронизации заболеваемости		Темп прироста/убыли
	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.
ВСЕГО, в том числе	1613,8	2532,5	56,9	967,5	1577,2	63,0	1,67	1,61	–3,7
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	66,2	51,2	–22,6	50,8	41,0	–19,2	1,30	1,25	–4,2
Новообразования	5,1	12,3	142,8	2,8	5,6	97,5	1,78	2,19	23,0
Болезни крови и кроветворных органов	14,4	26,7	85,7	7,3	12,8	75,0	1,97	2,09	6,1
анемия	12,4	23,4	88,1	6,6	11,5	73,9	1,88	2,03	8,1
нарушения свертываемости крови	0,30	1,18	298,9	0,05	0,21	317,2	5,89	5,63	–4,4
Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ	75,3	123,3	63,6	25,2	36,0	43,1	2,99	3,42	14,3
тиреотоксикоз (гипотиреоз)	1,11	0,54	–51,1	0,29	0,11	–61,2	3,76	4,74	25,8
инсулинзависимый сахарный диабет	1,1	3,0	162,0	0,12	0,27	127,9	9,46	10,87	14,9
инсулиннезависимый сахарный диабет	0,08	0,10	18,2	0,02	0,02	20,7	5,30	5,19	–2,0
ожирение	8,2	35,0	325,0	1,8	8,5	365,1	4,51	4,12	–8,6
Психические расстройства и расстройства поведения	41,4	51,2	23,7	9,0	9,8	8,7	4,59	5,22	13,8

Продолжение таблицы

Наименования классов и отдельных болезней	Общая заболеваемость, на 1000 девушек		Темп прироста/убыли, %	Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость, 1000 девушек		Темп прироста/убыли	Показатель хронизации заболеваемости		Темп прироста/убыли
	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.
Болезни нервной системы	74,3	144,1	94,0	22,2	48,9	120,5	3,35	2,95	–12,0
эпилепсия, эпилептический статус	3,1	7,2	130,2	0,48	0,97	100,8	6,48	7,43	14,6
болезни периферической нервной системы	3,8	3,0	–20,5	1,6	1,5	–4,1	2,43	2,02	–17,1
Церебральный паралич	1,5	3,8	153,4	0,10	0,20	108,9	15,5	18,9	21,3
Болезни глаза и его придаточного аппарата	173,2	261,4	50,9	43,2	79,6	84,2	4,01	3,29	–18,1
миопия	115,5	148,5	28,6	17,7	28,0	58,2	6,52	5,30	–18,7
Болезни уха и сосцевидного отростка	30,8	54,6	77,4	20,9	41,1	96,2	1,47	1,33	–9,6
Болезни системы кровообращения	24,5	48,6	98,5	7,2	14,4	99,1	3,38	3,37	–0,3
хронические ревматические болезни сердца	0,93	0,31	–66,5	0,13	0,05	–61,5	7,04	6,14	–12,8
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	2,9	5,3	81,7	1,0	1,4	39,7	2,84	3,69	30,1
Болезни органов дыхания	549,0	864,7	57,5	474,1	778,6	64,2	1,16	1,11	–4,1
пневмонии	3,4	5,8	69,6	3,4	5,8	69,6	1,00	1,00	0,0
аллергический ринит (поллиноз)	4,3	9,3	115,0	1,5	2,7	83,6	2,94	3,44	17,1
хронические болезни миндалин и аденоидов	31,1	36,0	15,8	7,3	9,8	34,7	4,28	3,68	–14,0
бронхит хронический и неуточненный, эмфизема	4,3	2,6	–38,9	1,3	1,4	5,8	3,20	1,85	–42,3
астма, астматический статус	6,2	17,3	179,3	0,8	1,7	119,5	7,93	10,09	27,2
Болезни органов пищеварения	152,9	207,8	35,9	47,7	80,5	68,7	3,20	2,58	–19,5
язва желудка, двенадцатиперстной кишки	3,4	3,0	–10,1	0,76	0,62	–18,4	4,39	4,84	10,3
гастрит и дуоденит	57,1	69,7	22,1	11,6	19,0	64,4	4,94	3,67	–25,8
болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей	26,5	32,5	22,3	4,9	8,9	79,5	5,38	3,66	–31,9
болезни поджелудочной железы	1,3	3,2	141,3	0,34	1,04	203,2	3,84	3,05	–20,4
Болезни кожи и подкожной клетчатки	85,4	121,3	42,0	65,2	86,6	33,0	1,31	1,40	6,8
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	86,8	176,8	103,6	33,3	63,9	91,9	2,61	2,77	6,1
реактивные артропатии	0,8	1,7	122,2	0,32	0,65	101,5	2,38	2,62	10,3

Окончание таблицы

Наименования классов и отдельных болезней	Общая заболеваемость, на 1000 девушек		Темп прироста/убыли, %	Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость, 1000 девушек		Темп прироста/убыли	Показатель хронизации заболеваемости		Темп прироста/убыли
	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.	2000 г.	2017 г.	2017 г. в % от 2000 г.
Болезни мочеполовой системы	128,5	185,6	44,4	70,3	98,7	40,4	1,83	1,88	2,8
гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника	31,6	32,6	3,3	5,5	6,6	20,1	5,73	4,93	-14,0
почечная недостаточность	0,15	0,40	158,7	0,07	0,04	-38,5	2,27	9,57	320,9
мочекаменная болезнь	0,94	1,04	10,8	0,37	0,34	-10,3	2,50	3,09	23,5
сальпингит и оофорит	12,5	8,3	-34,1	8,3	4,8	-41,5	1,51	1,71	12,8
расстройства менструаций	29,1	55,4	90,0	19,1	6,3	-67,2	1,53	8,85	479,1
Беременность, роды и послеродовый период	12,4	8,0	-35,5	11,3	6,3	-44,6	1,10	1,28	16,4
Врожденные anomalies (пороки развития)	10,8	24,5	126,1	2,0	3,4	72,6	5,56	7,29	31,1
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	13,3	3,8	-71,7	7,4	3,4	-54,1	1,79	1,11	-38,4
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	69,3	166,5	140,2	67,6	166,5	146,4	1,03	1,00	-2,5

стициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника (на 3,3%).

Убыль общей заболеваемости девушек за изучаемый период зарегистрирована лишь по 3 классам: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 71,7%), беременность, роды и послеродовый период (на 35,5%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (на 22,6%). За изучаемый период убыль общей заболеваемости девушек зарегистрирована по следующему ряду диагнозов: хронические ревматические болезни сердца (на 66,5%), тиреотоксикоз – гипотиреоз (на 51,1%), бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (на 38,9%), сальпингит и оофорит (на 34,1%), болезни периферической нервной системы (на 20,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (на 10,1%).

Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость девушек 15–17 лет значительно выросла за период 2000–2017 гг.: с 967,5 до 1577,2 на 1000 девушек

(на 63%; см. таблицу). Кроме того, рост впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости выявлен в отношении большинства классов болезней: травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 2,5 раза), болезни нервной системы (в 2,2 раза), болезни системы кровообращения (в 2 раза), новообразования (в 2 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 2 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 1,9 раза), болезни глаза и его придаточного аппарата (в 1,8 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 1,75 раза), врожденные anomalies (пороки развития; в 1,7 раза), болезни органов пищеварения (в 1,7 раза), болезни органов дыхания (в 1,6 раза), болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ (в 1,4 раза). Менее выраженный прирост впервые зарегистрированной заболеваемости отмечен по следующим классам: болезни мочеполовой системы (на 40,4%), болезни кожи и подкожной клетчатки (на 33,0%), психические расстройства и расстройства поведения (на 8,7%).

При анализе динамики вновь зарегистрированной заболеваемости у девушек по отдельным болезням максимальный рост в 2017 г. по сравнению с 2000 г. выявлен по следующим нозологическим единицам: ожирение (в 4,7 раза), нарушения свертываемости крови (в 4,2 раза), болезни поджелудочной железы (в 3,1 раза), инсулинзависимый сахарный диабет (в 2,3 раза), астма, астматический статус (в 2,1 раза), церебральный паралич (в 2 раза), реактивные артропатии (в 2 раза), эпилепсия, эпилептический статус (в 2 раза), аллергический ринит – поллиноз (в 1,8 раза), болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (в 1,8 раза), анемия (в 1,7 раза), пневмонии (в 1,7 раза), гастрит и дуоденит (в 1,6 раза), миопия (в 1,6 раза). Менее выраженный прирост первичной заболеваемости отмечен по следующим нозологическим единицам: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (на 39,7%), хронические болезни миндалин и аденоидов (на 34,7%), инсулиннезависимый сахарный диабет (на 20,7%), гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника (на 20,1%), бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (на 5,8%).

Убыль первичной заболеваемости у девушек 15–17 лет за период с 2000 по 2017 г. отмечена по тем же трем классам, что и убыль общей заболеваемости: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 54,1%), беременность, роды и послеродовый период (на 44,6%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (на 19,2%). Убыль показателя вновь зарегистрированной заболеваемости наблюдалась по следующим нозологическим единицам: расстройства менструаций (на 67,2%), хронические ревматические болезни сердца (на 61,5%), тиреотоксикоз – гипотиреоз (на 61,2%), сальпингит и оофорит (на 41,5%), почечная недостаточность (на 38,5%), язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (убыль на 18,4%), мочекаменная болезнь (на 10,3%).

Показатель хронизации заболеваний девушек 15–17 лет, рассчитанный как отношение зарегистрированной общей заболеваемости к впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости, составил 1,67 в 2000 г. и 1,61 в 2017 г. (убыль на 3,7%; см. таблицу). Данный показатель характеризует степень преобладания хронической либо первичной патологии для соответствующих классов и отдельных болезней, а в динамике его увеличение может свидетельствовать о росте доли хронической патологии, тогда как убыль, напротив, – о ее снижении.

Самые существенные значения показателя хронизации заболеваний в 2017 г. отмечаются по следующим классам: врожденные аномалии – пороки развития (7,29), психические расстройства и расстройства поведения (5,22), болезни эндокринной системы,

нарушения обмена веществ (3,42), болезни системы кровообращения (3,37), болезни глаза и его придаточного аппарата (3,29), болезни нервной системы (2,95), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (2,77), болезни органов пищеварения (2,58), новообразования (2,19). По отдельным болезням самые высокие значения показателя хронизации выявлены по следующим нозологическим единицам: инсулинзависимый сахарный диабет (10,87), астма, астматический статус (10,09), почечная недостаточность (9,57), расстройства менструаций (8,85), эпилепсия, эпилептический статус (7,43), хронические ревматические болезни сердца (6,14), нарушения свертываемости крови (5,63), миопия (5,3), инсулиннезависимый сахарный диабет (5,19).

При анализе динамики показателя хронизации по отдельным классам болезней существенный его прирост за период 2000–2017 гг. выявлен в отношении врожденных аномалий (пороков развития; на 31,1%) и новообразований (на 23,0%), менее значительный – в отношении классов беременность, роды и послеродовый период (16,4%), болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (на 14,3%), психические расстройства и расстройства поведения (на 13,8%). Некоторый прирост данного показателя отмечен по классам болезни кожи и подкожной клетчатки (на 6,8%), болезни крови и кровеносных органов (на 6,1%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (на 6,1%), болезни мочеполовой системы (на 2,8%).

По отдельным болезням максимальный рост темпов хронизации отмечен по следующим нозологическим единицам: расстройства менструаций (в 5,8 раза), почечная недостаточность (в 4,2 раза), отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (в 4 раза). Менее значительный прирост темпов хронизации выявлен по нозологиям: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (на 30,1%), астма, астматический статус (на 27,2%), тиреотоксикоз – гипотиреоз (на 25,8%), мочекаменная болезнь (на 23,5%), церебральный паралич (на 21,3%), аллергический ринит – поллиноз (на 17,1%), инсулинзависимый сахарный диабет (на 14,9%), эпилепсия, эпилептический статус (на 14,6%), сальпингит и оофорит (на 12,8%), язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (на 10,3%), реактивные артропатии (на 10,3%), анемия (на 8,1%).

Убыль показателя хронизации выявлена по следующим классам заболеваний: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 38,4%), болезни органов пищеварения (на 19,5%), болезни глаза и его придаточного аппарата (на 18,1%), болезни нервной системы (на 12,0%), болезни уха и сосцевидного отростка (на 9,6%), некоторые инфекционные

и паразитарные болезни (на 4,2%), болезни органов дыхания (на 4,1%), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (на 2,5%), болезни системы кровообращения (на 0,3%). По отдельным нозологическим единицам значительное снижение показателя хронизации отмечено для следующих заболеваний: бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (на 42,3%), болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (на 31,9%), гастрит и дуоденит (на 25,8%), болезни поджелудочной железы (на 20,4%); менее выраженная убыль для миопии (на 18,7%), болезней периферической нервной системы (на 17,1%), хронических болезней миндалин и аденоидов (на 14,0%), гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек, других болезней почки и мочеточника (на 14,0%), хронических ревматических болезней сердца (на 12,8%), ожирения (на 8,6%), нарушений свертываемости крови (на 4,4%), инсулиннезависимого сахарного диабета (на 2,0%).

Обсуждение

Показатель (или коэффициент) хронизации заболеваний предложен рядом авторов в качестве индикатора перехода острых заболеваний в хроническую стадию [15]. Полученные в ходе настоящего исследования высокие значения этого показателя отражают высокий уровень хронической патологии у девушек 15–17 лет как в целом, так и по отдельным классам болезней и нозологическим единицам, что является неблагоприятной характеристикой состояния их здоровья. Положительной характеристикой считается убыль показателя хронизации суммарно по всем классам болезней на 3,7% за исследуемый период с 2000 по 2017 г.

Наибольший прирост коэффициента хронизации отмечается по классам: врожденные аномалии (пороки развития), новообразования, болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ, а также психические расстройства и расстройства поведения. Подобная тенденция хронизации по упомянутым классам болезней подтверждается данными исследований других авторов для всего подросткового населения [10, 11]. По коэффициенту хронизации заболеваний можно в известной мере судить о том, сколько обращений по поводу хронической патологии приходится на одно обращение с впервые выявленным заболеванием [16]. В 2017 г. коэффициент хронизации у девушек по ряду нозологических единиц существенно превышал единицу и достигал значительного уровня: при инсулиннезависимом сахарном диабете (10,87), церебральном параличе (18,9), астме, астматическом статусе (10,09), почечной недостаточности (9,57), расстройствах менструации (8,85), и по классу врожденных аномалий (7,29), что свидетельствует о высокой степени хронизации данных заболеваний (см. таблицу).

О росте хронической патологии также свидетельствует увеличение численности подростков (15–17 лет), состоящих под диспансерным наблюдением с 410 до 486 случаев на 1000 подростков (18,5%) за период 2000–2015 г. [17]. Наиболее выраженный прирост диспансерной группы изучаемого возраста за 15 лет отмечен по классам: новообразования (126,7%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (58,2%), врожденные аномалии (57,6%), болезни системы кровообращения (55,0%), а по отдельным нозологическим формам: при ожирении (237,5%), нарушениях свертываемости крови (166,7%), аллергическом рините (поллинозе; 104,0%), астме и астматическом статусе (82,4%), инсулиннезависимом сахарном диабете (81,8%), болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением (81,0%) [17].

Негативные тенденции роста заболеваемости и ее хронизации у детей обусловлены, в том числе, социальными условиями и образом жизни ребенка и его семьи, вследствие наличия поведенческих факторов риска, которые усугубляются в подростковом возрасте [1]. К болезням, обусловленным поведенческими факторами риска, можно отнести последствия беременности и родов, болезни органов дыхания, травмы и отравления, болезни мочеполовой системы, токсикоманию, наркоманию и др. [1]. Кроме того, имеются и другие факторы, способные привести к росту заболеваемости и ее хронизации у подростков, например, снижение обеспеченности педиатрическими койками и педиатрами [11]. Так, в течение периода 2000–2015 г. обеспеченность педиатрическими койками в Российской Федерации снизилась в 1,9 раза (с 35,5 в 2000 г. до 19,1 в 2015 г.), а педиатрами – в 1,3 раза. Обеспеченность участковыми педиатрами сократилась за данный период на 13,0%. Все это ухудшает качество и доступность медицинской помощи подросткам, а также эффективность профилактической работы с ними, от которой зависит предотвращение ряда заболеваний, в том числе обусловленных поведенческими факторами риска [1, 11].

Выводы

1. За период 2000–2017 г. у девушек 15–17 лет выявлен значительный прирост общей заболеваемости с 1613,8 до 2532,5 на 1000 девушек (на 56,9%), при этом наибольший ее рост отмечен по следующим классам: новообразования (в 2,4 раза), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 2,4 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 2,3 раза), болезни системы кровообращения (в 2 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2 раза), болезни крови и кровеносных органов (в 1,9 раза), болезни нервной системы (в 1,9 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 1,8 раза), болезни эндокринной

системы, нарушения обмена веществ (в 1,6 раза), болезни органов дыхания (в 1,6 раза), болезни глаза и его придаточного аппарата (в 1,5 раза).

2. Уровень впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости девушек 15–17 лет за период 2000–2017 гг. существенно вырос с 967,5 до 1577,2 на 1000 девушек (на 63,0%). Высокий рост отмечен в отношении большинства классов болезней: травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (в 2,5 раза), болезни нервной системы (в 2,2 раза), болезни системы кровообращения (в 2 раза), новообразования (в 2 раза), болезни уха и сосцевидного отростка (в 2 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 1,9 раза), болезни глаза и его придаточного аппарата (в 1,8 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 1,75 раза), врожденные аномалии (пороки развития; в 1,7 раза), болезни органов (в 1,7 раза), болезни органов дыхания (в 1,6 раза), болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ (в 1,4 раза).

3. Полученные в ходе исследования высокие значения показателя хронизации отражают исходно высокий уровень хронической патологии у девушек 15–17 лет, как в целом, так и по отдельным классам болезней и нозологическим единицам, что является неблагоприятной характеристикой состояния их здоровья.

4. Положительной характеристикой является убыль показателя хронизации на 3,7% за исследуемый период с 2000 по 2017 гг., однако по классам и отдельным болезням наблюдаются разнонаправленные изменения. Наибольший прирост темпов хронизации выявлен в отношении врожденных аномалий (на 31,1%) и ново-

образований (на 23,0%), а по отдельным нозологическим единицам расстройства менструаций (в 5,8 раза), почечная недостаточность (в 4,2 раза). Максимальная убыль показателя хронизации выявлена по следующим классам заболеваний: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (на 38,4%), болезни органов пищеварения (на 19,5%), болезни глаза и его придаточного аппарата (на 18,1%), болезни нервной системы (на 12,0%), а по отдельным нозологиям – для следующих заболеваний: бронхит хронический и неуточненный, эмфизема (убыль на 42,3%), болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (на 31,9%), гастрит и дуоденит (на 25,8%), болезни поджелудочной железы (на 20,4%).

5. Некоторое снижение показателя хронизации заболеваний у девушек в Российской Федерации за 2000–2017 гг. может свидетельствовать как об увеличении заболеваемости с впервые в жизни установленным диагнозом (которое показало данное исследование), так и о снижении обращаемости к врачу. Анализ показателя хронизации заболеваний в разрезе классов и отдельных болезней предоставляет широкие возможности для углубленного изучения проблемы, а его рост по отдельным нозологическим единицам определяет точку приложения для организации целевых профилактических мероприятий, как в целом, так и в разрезе отдельных врачебных специальностей.

6. Здоровье детей, особенно подростков, определяет здоровье нации на ближайшую перспективу, поэтому вопросы его состояния, сохранения и улучшения нуждаются в самом пристальном внимании.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояния здоровья детского населения Российской Федерации. Российский педиатрический журнал 2012; 6: 4–9. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Ivanova A.A., Terletskaya R.N., Kosova S.A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal 2012; 6: 4–9. (in Russ.)]
2. Вялков 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.)]
3. 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». Москва. РИО ФГУ ЦНИИОИЗ Росздрава. 2009; 117–125. [Matveev E.N., Bantjeva 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 “Intersectoral partnership in solving medical, social and legal problems of the young generation”. Moscow: RIO FGU TSNIIOIZ Roszdrav, 2009; 117–125. (in Russ.)]
4. Анисимова Ф.В., Первозчиков 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.)]
5. Матвеев Э.Н., Соколовская Т.А., Кураева В.М. Особенности заболеваемости детского населения 0–14 лет Российской Федерации за период 2000–2015 гг. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2017; 1. URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=97> (Ссылка активна на 02.06.2019.) [Matveev E.N., Sokolovskaya T.A., Kuraeva V.M. Features child morbidity 0–14 years of the Russian Federation for the period 2000–2015. Sovremyennye problemi zdravookhraneniya

- i meditsinskoj statistiki 2017; 1. <http://healthproblem.ru/magazines?text=97> (in Russ.) (Link active on 06/02/2019.)
6. Альбицкий В.Ю. Актуальные проблемы социальной педиатрии: избранные очерки. М.: Союз педиатров России, 2012; 344. [Albitsky V.Yu. Actual problems of social pediatrics: selected essays. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2012; 344. (in Russ.)]
 7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Основные тенденции здоровья детского населения. М.: Союз педиатров России, 2011; 116. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu. The main trends in the health of the child population. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2011; 116. (in Russ.)]
 8. Сухинин М.В., Терлецкая Р.Н., Землянова Е.В. Состояние здоровья детского населения мегаполиса в условиях модернизации здравоохранения. Социальные аспекты здоровья населения 2013; 2. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/472/30/> (Ссылка активна на 02.06.2019.) [Sukhinin M.V., Terletskaia R.N., Zemyanova E.V. Children health in megalopolis in the context of health care modernization 2013; 2. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/472/30/> (in Russ.)] (Link active on 02/06/2019.)
 9. 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., Skosyreva G.A., Denisov M.Yu. Some trends in the health status of children and adolescents: approaches to prevention and rehabilitation. Vestnik MGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina 2008; 6(2): 145–150. (in Russ.)]
 10. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал 2018; 99(4): 698–705. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal 2018; 99(4): 698–705. (in Russ.)] DOI: 10.17816/kmj2018-698
 11. Улумбекова Г.Э., Калашникова А.В., Мокляченко А.В. Демографические показатели детей и подростков. Вестник ВШОУЗ 2016; 3. <https://www.vshouz.ru/journal/2016-god/pokazateli-zdorovya-detey-i-podrostkov-v-rossii/> (Ссылка активна на 02.06.2019) [Ulumbekova G.E., Kalashnikova A.V., Moklyachenko A.V. Demographic indicators of children and adolescents. Vestnik VSHOUZ 2016; 3. <https://www.vshouz.ru/journal/2016-god/pokazateli-zdorovya-detey-i-podrostkov-v-rossii/> (in Russ.)] (Link active on 02/06/2019)
 12. Майорова Е.К. Заболеваемость как важнейший показатель здоровья. Педиатр 2013; 4(1). <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/view/1195> (Ссылка активна на 02.06.2019) [Mayorova E.K. Incidence as the most important indicator of health. Pediatr 2013; 4(1). <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/view/1195> (in Russ.)] (Link active on 02/06/2019)
 13. Матвеев Э.Н., Манюшкина Е.М., Бантьева М.Н., Кураева В.М. Особенности заболеваемости подростков 15–17 лет в Российской Федерации в динамике за 2000–2015 годы. Менеджер здравоохранения 2017; 6: 13–21. [Matveev E.N., Manoshkina E.M., Bantjeva M.N., Kuraeva V.M. Features of the incidence of adolescents 15–17 years old in the Russian Federation over the period 2000–2015. Menedzher zdavookhraneniya 2017; 6: 13–21. (in Russ.)]
 14. Манюшкина 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., Bantjeva M.N. Base trend on number of Russian children (aged 0–14) require for medical supervision in 2000–2015 years. Menedzher zdavookhraneniya 2018; 8: 13–22. (in Russ.)]
 15. 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. Доклад НИУ ВШЭ по проблемам развития системы здравоохранения. М.: 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.)]
 16. Аверченко Е.А., Мажаров В.Ф., Шульмин А.В., Козлов В.В. Заболеваемость взрослого населения Красноярского края, как предиктор принятия управленческих решений. В мире научных открытий 2013. <http://naukarus.com/zabolevaemost-vzroslogo-naseleniya-krasnoyarskogo-kрая-kak-prediktor-prinyatiya-upravlencheskih-resheniy> (Ссылка активна на 02.06.2019) [Averchenko E.A., Mazharov V.F., Shulmin A.V., Kozlov V.V. Incidence of adult population of Krasnoyarsk krai, as predictor of adoption of administrative decisions. V mire nauchnih otrkriy 2013. <http://naukarus.com/zabolevaemost-vzroslogo-naseleniya-krasnoyarskogo-kрая-kak-prediktor-prinyatiya-upravlencheskih-resheniy> (in Russ.)] (Link active on 02/06/2019)
 17. Бантьева М.Н., Матвеев Э.Н., Манюшкина Е.М. Анализ тенденций причин диспансеризации подростков 15–17 лет в России в динамике за 2000–2015 годы. Российский медицинский журнал 2019; 25(1): 4–10. [Bantjeva M.N., Matveev E.N., Manoshkina E.M. Base trend on number of Russian adolescents (aged 15–17) require for medical supervision in 2000–2015 years. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2019; 25(1): 4–10. (in Russ.)]

Поступила: 12.10.19

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.

Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Н.А. Геппе¹, А.В. Горелов², О.В. Шамшева³, И.Г. Ситников⁴, Е.П. Ситникова⁴, В.Ю. Стешин³, И.М. Мельникова⁴, Н.Л. Черная⁴, О.И. Вотякова⁵, И.Н. Эгамова⁶, Л.В. Лукашова⁷, Л.В. Яковлева⁸, Т.В. Коваленко⁹, М.Д. Великоретская¹, М.А. Кудряшова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

⁶НИИ вирусологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

⁷ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children during the peaks of seasonal morbidity: the results of the international double-blind placebo-controlled randomized clinical trial

N.A. Geppe¹, A.V. Gorelov², O.V. Shamsheva³, I.G. Sitnikov⁴, E.P. Sitnikova⁴, V.Yu. Steshin³, I.M. Melnikova⁴, N.L. Chernaya⁴, O.I. Votyakova⁵, I.N. Ehgamova⁶, L.V. Lukashova⁷, L.V. Yakovleva⁸, T.V. Kovalenko⁹, M.D. Velikoretskaya¹, M.A. Kudryashova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

⁵Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

⁶Research Institute of Virology, Tashkent, Uzbekistan;

⁷Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

⁸Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Проведено международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для получения дополнительных данных по эффективности и безопасности 12-недельного курса применения Анаферона детского для профилактики ОРВИ (острых респираторных вирусных инфекций), включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости (РКИ МЗ РФ: №356 от 29.06.2017 г.; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03301155).

Материалы и методы. На протяжении двух эпидсезонов включены 1036 детей (1 мес – 6 лет 11 мес 29 дней). Пациенты рандомизированы в 2 группы: 528 человек получали Анаферон детский по 1 таблетке в день в течение 12 нед, 508 человек – плацебо по схеме Анаферона детского. В качестве первичного критерия эффективности оценивали длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов гриппа или ОРВИ. Вторичные критерии эффективности – доля детей, не заболевших гриппом или ОРВИ в течение 4, 8 и 12 нед; доля детей с бактериальной инфекцией дыхательных путей и ЛОР-органов (бронхит, пневмония, острый бактериальный тонзиллит, синусит, средний отит и др.), развившейся в течение 12-недельного профилактического курса и потребовавшей назначения антибиотиков; доля детей, госпитализированных по поводу ОРВИ/гриппа или их осложнений в течение 12-недельного профилактического курса. Для оценки безопасности анализировали наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход. Статистические методы включали расчет отношения рисков (hazard ratio), медианного времени до появления симптомов ОРВИ/гриппа, 95% доверительных интервалов.

Результаты. В Intention-to-treat (ITT) и Per Protocol [PP] анализ эффективности вошли данные 1021 [975] пациента: 520 [494] – группа Анаферона детского и 501 [481] – группа плацебо. Средняя длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа, полученная в результате анализа статистической модели, составила 428,8 [434,1] дня в группе Анаферона детского, что достоверно в 1,5 раза больше, чем в группе плацебо (275,8 [274,9] дня; $p=0,001$ [$p=0,0009$]). Доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом в течение 4 нед применения Анаферона детского, составила 99,2% [99,2%] (против 90,2% [90,0%] в группе плацебо; $p=0,0003$ [$p=0,0003$]), в течение 8 нед – 92,7% [92,3%] (против 82,8% [82,7%]; $p=0,0003$ [$p=0,0003$]). В течение всего 12-недельного периода не заболели 81,5% [81,8%] детей из группы Анаферона детского против 73,4% [73,4%] из группы плацебо ($p=0,0021$ [$p=0,0021$]). Ни один пациент не был госпитализирован по поводу ОРВИ/гриппа или осложнений. Частота развития НЯ в группах Анаферона детского и плацебо не различалась. Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной связью с приемом исследуемого препарата.

Закключение. Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность 12-недельного курса применения Ана-

ферона детского в профилактике ОРВИ, включая грипп, в период подъема сезонной заболеваемости у детей.

Ключевые слова: дети, профилактика, острые респираторные вирусные инфекции, плацебо-контролируемое исследование, Анаферон детский.

Для цитирования: Геппе Н.А., Горелов А.В., Шамшева О.В., Ситников И.Г., Ситникова Е.П., Штешин В.Ю., Мельникова И.М., Черная Н.Л., Вотякова О.И., Эгамова И.Н., Лукашова Л.В., Яковлева Л.В., Коваленко Т.В., Великорецкая М.Д., Кудряшова М.А. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 109–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

The authors conducted an international multicenter double-blind, placebo-controlled clinical study to obtain additional data on the efficacy and safety of a 12-week course of Anaferon for children for the prevention of acute respiratory viral infections (ARVI), including influenza, in children during the rise in seasonal morbidity (RCT of the Ministry of Health of the Russian Federation: №356 dated June 29, 2017; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03301155).

Materials and methods. The study involved 1,036 children (1 month – 6 years 11 months 29 days) during two epidemiological seasons. The patients were divided into 2 groups: 528 patients received Anaferon for children 1 tablet a day for 12 weeks, 508 patients received placebo according to Anaferon for children scheme. The primary end point was the duration of the period from the first dose of the drug until manifestation of ARVI/influenza. Additional end points were percentage of children not falling with ARVI/influenza during 4-, 8- and 12-week course of preventive therapy; percentage of children with respiratory or ear-nose-throat bacterial infections requiring antibiotics within 12 week; percentage of children hospitalized with ARVI/influenza or their complications within 12 week. To assess safety, the authors analyzed the presence and nature of the adverse events (AEs), their severity, connection with the medication, outcome. The authors used the following statistical methods: calculation of hazard ratio, median time to the manifestation of symptoms of ARVI / influenza, 95% confidence intervals.

Results. The Intention-to-treat (ITT) and Per Protocol [PP] analysis included the data of 1,021 [975] patients: 520 [494] – Anaferon for children group and 501 [481] – Placebo group. The average duration of the period from the first dose of the drug to the development of ARVI/influenza symptoms obtained as a result of the analysis of the statistical model was 428.8 [434.1] days for Anaferon for children group, that is 1.5 times higher than in Placebo group (275.8 [274.9] days; $p=0.001$ [$p=0.0009$]). The percentage of children without ARVI/influenza was 99.2% [99.2%] in Anaferon for children group (versus 90.2% [90.0%] in Placebo group; $p=0.0003$ [$p=0.0003$]) within 4 weeks, 92.7% [92.3%] (versus 82.8% [82.7%]; $p=0.0003$ [$p=0.0003$]) within 8 weeks, and 81.5% [81.8%] (versus 73.4% [73.4%]), respectively; $p=0.0021$ [$p=0.0021$]). None of the patients was hospitalized for ARVI/influenza or complications. The frequency of AEs in Anaferon for children and Placebo groups had no differ. No one AE definitely related to the study drug was registered.

Conclusion. The results confirm the efficacy and safety of a 12-week course of Anaferon for children to prevent ARVI and influenza during seasonal rise of morbidity in children.

Key words: children, prevention, acute respiratory viral infection, placebo-controlled study, Anaferon for children

For citation: Geppe N.A., Gorelov A.V., Shamsheva O.V., Sitnikov I.G., Sitnikova E.P., V.Yu. Steshin, Melnikova I.M., Chernaya N.L., Votyakova O.I., Ehgamova I.N., Lukashova L.V., Yakovleva L.V., Kovalenko T.V., Velikoretskaya M.D., Kudryashova M.A. Prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children during the peaks of seasonal morbidity: the results of the international double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65:(3): 109–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
ORCID: 0000-0003-0547-3686

Великорецкая Марина Дмитриевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Кудряшова Мария Алексеевна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Горелов Александр Васильевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. клиническим отделом инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

Шамшева Ольга Васильевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Штешин Вадим Юрьевич – к.м.н., доц. кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ситников Иван Германович – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета

Ситникова Елена Павловна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №2 Ярославского государственного медицинского университета
Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета

Черная Наталья Леонидовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Ярославского государственного медицинского университета
150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Вотякова Ольга Иннокентьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней педиатрического факультета Ивановской государственной медицинской академии

153012 Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Эгамова Интизор Нормухаммадовна – зам. гл. врача по организационно-методической работе НИИ вирусологии

100194 Узбекистан, Ташкент, массив Юнусабад, ул. Н. Мурадова, д. 7А

Лукашова Лариса Владимировна – д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Яковлева Людмила Викторовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Коваленко Татьяна Викторовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Ижевской государственной медицинской академии
426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 201

Вопрос выбора профилактического вмешательства при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) до сих пор остается открытым, поскольку специфическая профилактика в отношении большинства возбудителей не разработана. Существующие средства вакцинопрофилактики гриппа зачастую оказываются неэффективными ввиду несовпадения вакцинных штаммов с реально циркулирующими, особенностей формирования поствакцинального иммунитета и ряда других причин [1, 2]. В различных областях медицины не прекращается поиск эффективных профилактических мер в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ [2, 3]. В России в педиатрической практике для профилактики ОРВИ используется курсовой прием препаратов иммуномодулирующего действия [4]. Один из наиболее изученных представителей данной группы – отечественный лекарственный препарат препарат с иммуноопосредованным противовирусным действием Анаферон детский, производимый ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» с 2002 г. Действующим веществом препарата являются технологически обработанные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма в высоких разведениях [5]. Ключевой механизм иммуотропного действия Анаферона детского – влияние на систему интерферонов и функционально сопряженных с ней цитокинов, приводящее к нормализации функциональной активности естественных факторов иммунной защиты – клеточного и гуморального иммунного ответа [5, 6]. В проведенных ранее исследованиях по оценке профилактической эффективности Анаферона детского при ОРВИ, включая грипп, установлено, что препарат способствует снижению частоты возникновения случаев заболевания (в разных возрастных группах и при различных схемах применения) в 2–4 раза [4, 7–9]. Указанные факторы обусловили инициацию и проведение актуального по своему дизайну с позиций доказательной медицины клинического исследования профилактической эффективности и безопасности длительного курса приема Анаферона детского в большой популяции пациентов детского возраста.

В 2019 г. завершено крупное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) эффективности Анаферона детского в профилактике ОРВИ, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости – ММН-AD-008 (номера и даты разрешения на проведение РКИ: №356 от 29.06.17 (МЗ РФ), № 29/09-4554 от 05.09.17 (МЗ Республики Узбекистан (РУ)) [10]. РКИ получило одобрение Совета по этике при МЗ РФ (протокол №144 от 28.03.17), этического комитета МЗ РУ (протокол №7 от 20.10.17), а также локальных этических комитетов. Данное исследование зарегистрировано в крупнейшей зарубежной базе клинических исследований – реестре Национальной библио-

теки медицины США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03301155) [11].

Цель исследования: получить дополнительные данные по эффективности и безопасности 12-недельного курса применения Анаферона детского для профилактики гриппа и других ОРВИ у детей в период подъема сезонной заболеваемости.

Материалы и методы исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ IV фазы проводилось в течение 2 эпидемических сезонов (с октября 2017 г. по май 2019 г.) на базе 35 исследовательских центров в 2 странах – Российской Федерации и Республике Узбекистан. РКИ выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом МЗ РФ №200н от 01.04.16, Государственным стандартом РУ, требованиями ICH (International Council for Harmonisation – Международный совет по гармонизации), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. До включения в исследование родители/усыновители участников были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

Всего были включены 1036 детей в возрасте от 1 мес до 6 лет 11 мес 29 дней, без клинических проявлений какого-либо инфекционного заболевания (за исключением периода реконвалесценции, но не ранее 14 дней от его дебюта).

Критериями невключения были выбраны инфекционное заболевание в остром или подостром периоде любой этиологии (вирусной, бактериальной, грибковой и др.) и локализации (респираторная инфекция верхних и нижних дыхательных путей, менингит, сепсис, средний отит, инфекция мочевых путей, кишечная инфекция и др.); наличие в анамнезе или подозрение на следующие заболевания и состояния: первичный или вторичный иммунодефицит; бронхолегочная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз, другие хронические заболевания легких; пороки развития органов дыхания и ЛОР-органов; иммунопатологические заболевания (в том числе синдромы Маршалла, Бехчета, Кавасаки и др.); заболевания системы крови (в том числе агранулоцитоз, лейкоз); онкологическое заболевание; синдром мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную или другую дисахаридазную недостаточность, галактоземию; аллергию или непереносимость любого из компонентов исследуемого препарата; обострение или декомпенсация хронического заболевания, влияющего на возможность ребенка участвовать в клиническом исследовании; курсовой прием в течение 2 нед до включения в исследование запрещенных препаратов (в том числе противовирусных средств, иммуностимуляторов, индукторов интерферона, иммуномодуляторов, интерферонов,

интерлейкинов, гормонов вилочковой железы, иммунодепрессантов, противоопухолевых препаратов, иммунных сывороток, иммуноглобулинов, глюкокортикоидов для системного применения, пидотимода, фенспирида, омализумаба, гомеопатических препаратов). В течение исследования пациент мог получать терапию основного и фоновых (хронических) заболеваний, а также плановую вакцинацию, кроме препаратов, курсовой прием которых относился к критериям невключения. Участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес перед включением в данное РКИ также служило критерием невключения. Кроме того, в исследование не включались дети, родители/усыновители которых, с точки зрения исследователя, не могли выполнять требования по наблюдению в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов, относились к исследовательскому персоналу центра, напрямую принимавшему участие в исследовании, являлись ближайшим родственником исследователя (супруг/супруга, родители, дети, братья/сестры), работали в компании ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"».

Первичной конечной точкой (первичным критерием эффективности) была длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа. Вторичные конечные точки: доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом в течение 4, 8 и 12 нед профилактического курса; доля детей с бактериальной инфекцией дыхательных путей и ЛОР-органов (бронхит, пневмония, острый бактериальный тонзиллит, синусит, средний отит и др.), возникшей в течение 12-недельного профилактического курса и потребовавшей назначения антибиотиков; доля детей, госпитализированных в течение 12 нед по поводу ОРВИ/гриппа или их осложнений.

Для оценки безопасности использованы следующие критерии: наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход.

Дизайн исследования – международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составляла 12 нед, расписание Визитов представлено в табл. 1.

После подписания родителем/усыновителем информированного согласия на Визите 1 при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения пациента включали в исследование и с помощью автоматизированной интерактивной

голосовой системы, основанной на генераторе случайных чисел, рандомизировали в одну из двух групп. Участники 1-й группы в течение 12 нед принимали Анаферон детский по схеме: внутрь, по 1 таблетке на прием 1 раз в сутки, примерно в одно и то же время вне приема пищи (в промежутке между кормлениями либо за 15 мин до кормления или приема жидкости); таблетку держать во рту до полного растворения; для детей младшего возраста (от 1 мес до 3 лет) растворять таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры. Участники 2-й группы в течение 12 нед получали плацебо по схеме приема Анаферона детского.

На Визите 1 врач-исследователь выдавал родителю/усыновителю участника одну упаковку препарата Анаферон детский/плацебо (100 таблеток). Первая доза препарата принималась в присутствии врача-исследователя.

Визит 2 (неделя 4 ± 3 дня) и Визит 3 (неделя 8 ± 3 дня) осуществлялись в виде телефонного опроса родителя/усыновителя о состоянии здоровья ребенка, наличии или отсутствии у него симптомов заболевания, возможном применении антибактериальных препаратов и/или госпитализации в течение профилактического курса. Визит 4 (неделя 12 ± 3 дня) осуществлялся на дому или в медицинском центре: врач собирал жалобы, проводил объективный осмотр, регистрировал сопутствующую терапию, оценивал приверженность к терапии (комплаентность).

Если в период со 2-й по 12-ю неделю участник заболел ОРВИ/гриппом, то он досрочно завершал участие в исследовании как достигший первичной конечной точки, что сопровождалось внеплановым завершающим визитом (включая процедуры Визита 4). Для оценки этиологии ОРВИ у заболевшего брали назофарингеальный мазок для подтверждения диагноза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением комплекта реагентов Ампли-Сенс, позволяющего выявить наиболее распространенные возбудители гриппа/ОРВИ, включая *Influenza A virus*, *Influenza B virus*, *Influenza A (H1N1)pdm*, подобный A/California/4/2009, *Human metapneumovirus*, *Human respiratory syncytial virus*; *Human rhinovirus*; *Human adenovirus*; *Human bocavirus*; *Human parainfluenza virus 1*; *Human parainfluenza virus 2*; *Human parainfluenza virus 3*; *Human parainfluenza virus 4*; *Human coronavirus OC43*; *Human coronavirus 229E*; *Human coronavirus HKU1*; *Human coronavirus NL63*. Развитие ОРВИ, включая грипп, в течение первых 7 дней от начала профилакти-

Таблица 1. Расписание Визитов исследования

Table 1. The schedule of visits in the trial

Визит 1 (день 1)	Визит 2 (неделя 4 ± 3 дня)	Визит 3 (неделя 8 ± 3 дня)	Визит 4 (неделя 12 ± 3 дня)
Скрининг Рандомизация Начало терапии	Телефонный опрос	Телефонный опрос	Очный визит (на дому или в медицинском центре)

ческого курса не регистрировалось как НЯ и не учитывалось для оценки эффективности исследуемого препарата, поскольку раннее проявление гриппа/ОРВИ могло свидетельствовать о том, что участник был включен в исследование в инкубационном периоде инфекционного заболевания.

Статистическая обработка данных. Обработку полученных данных и все статистические расчеты производили с использованием статистического пакета SAS-9.4. При расчете размера выборки учитывали следующие правила и допущения: мощность статистических критериев равна 80% (вероятность не пропустить эффект равна 0,8); вероятность ошибки первого рода – менее 5% (вероятность принятия ошибочного решения о наличии эффекта – менее 0,05); используемые статистические критерии являются двусторонними. Расчет первоначального размера выборки проведен исходя из предположения об ожидаемой величине эффекта, основанного на результатах ранее проведенных исследований: медианное время до заболевания гриппом/ОРВИ в группе Анаферона детского превышает таковое в группе плацебо на 19 дней; медианное время до заболевания в группе плацебо принимается равным 36 дням; минимальное клинически значимое различие между группами равно 6 дням; предполагаемая доля заболевших участников в двух группах принимается равной 72,5%. На основании данных статистических положений количество участников, завершивших исследование в соответствии с протоколом (Per Protocol [PP] анализ), составило 604 (по 302 в каждой группе). С учетом коэффициента выбывания участников в процессе скрининга и в ходе исследования по различным причинам, равным 15%, размер выборки составил не менее 710 участников (по 355 в каждой группе). В исследовании был предусмотрен слепой промежуточный анализ в конце эпидемического сезона. На основании анализа данных, полученных в сезоне 2017/2018 гг., было выявлено отличие базовой популяционной частоты исследуемых событий от запланированной (более низкая частота заболеваний гриппом/ОРВИ), в связи с чем была произведена переоценка размера выборки – увеличение на 326 человек. Таким образом, было запланировано включение как минимум 1036 участников (по 518 участников в каждую группу, коэффициент выбывания 15%).

Оценка результатов по первичному критерию эффективности проводилась на основании «анализа выживаемости» с расчетом отношения рисков (hazard ratio – HR) с помощью регрессионного анализа (процедура SAS PROC PHREG), медианного времени до наступления события (появления симптомов ОРВИ/гриппа) и 95% доверительных интервалов (confidence interval – CI; процедура SAS PROC LIFEREG). Модель анализа для оценки HR – рисков заболевания ОРВИ/гриппом – включает день забо-

левания (наступления события у тех участников, которые заболели гриппом/ОРВИ в течение 12 нед), статус цензора пациента и группу терапии. HR можно интерпретировать через вероятность того, что событие, не произошедшее к определенному моменту времени, произойдет в следующий интервал времени. Данная вероятность (p) рассчитывается по формуле: $p = HR / (1 + HR)$. Согласно протоколу исследования, величина порога превосходства $\delta = -0,1678$ (экспоненцированное значение 0,846). Таким образом, для подтверждения превосходства правый 95% CI для HR должен быть меньше установленного порога превосходства. Поскольку HR представлен в экспоненцированном виде, верхний 95% CI должен быть меньше 0,846.

В предположении об экспоненциальности распределения полученные HR эквивалентны отношению медианного времени до наступления события в группе плацебо к медианному времени в группе Анаферона детского. Средние величины рассчитывали экспоненцированием значений оценки, полученных в модели, 95% CI – экспоненцированием сумм и разностей оценок, полученных в модели, и стандартных ошибок, умноженных на 1,96. Медианы рассчитывали умножением экспоненцированного значения оценки на $\ln(2)$.

Кроме того, для обработки данных применяли стандартные методы частотного анализа: точный критерий Фишера и модификация Кохрана–Мантеля–Хензеля (Cochran–Mantel–Haenszel – CMH) критерия χ^2 для множественных сравнений (CMH χ^2); анализ непрерывных переменных осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона или *t*-критерия Стьюдента, в зависимости от результата проверки на нормальность критерием Шапиро–Уилка; многофакторный анализ проводили с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED). В качестве поправки на множественность использовали метод Хольма (PROC MULTTEST).

Оценка безопасности осуществлялась на основании данных всех включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу Анаферона детского или плацебо.

Движение пациентов в ходе исследования. Схема движения пациентов в процессе клинического исследования представлена на рис. 1.

Все включенные на протяжении 2 эпидемических сезонов в исследование участники ($n=1036$, total set) были рандомизированы в 2 группы: 528 человек в группу Анаферона детского и 508 – в группу плацебо. Данная выборка, «включенные участники, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата», использовалась для оценки безопасности исследуемой терапии (safety population, $n=1036$).

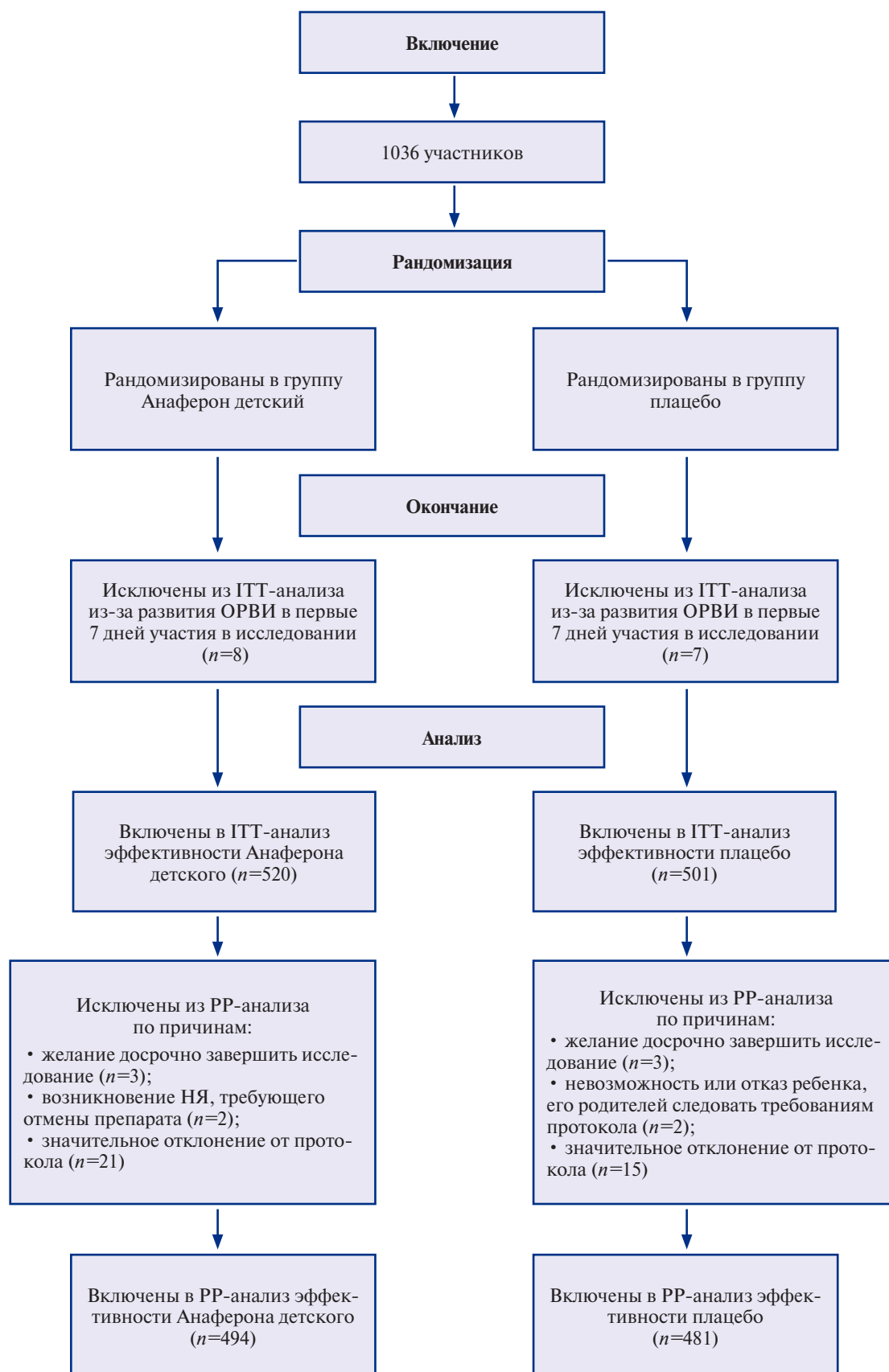


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.

ИТТ – Intention-to-treat; РР – Per Protocol.

Fig. 1. The scheme of movement of patients in the clinical study.

В течение первых 7 дней после включения в исследование 15 детей заболели ОРВИ ($n=8$, группа Анаферона детского; $n=7$, группа плацебо) и, в соответствии, с протоколом их данные были исключены из анализа эффективности. Выборку для Intention-to-treat (ИТТ) анализа эффективности составил 1021 пациент: 520 человек группы Анаферона детского и 501 человек группы плацебо. Выборку для РР-анализа составили 975 участников ($n=494$, группа Анаферона детского; $n=481$, группа плацебо). Далее по тексту результаты РР-анализа даны в квадратных скобках.

Результаты клинико-демографического анализа пациентов

Средний возраст всех включенных и рандомизированных участников ($n=1036$) составил $3,1 \pm 1,7$ года (диапазон колебаний от 1 мес до 6,0 лет). Младенцы и дети младшего возраста составляли более 58,1% [57,5%] в группе Анаферона детского и 56,8% [56,4%] в группе плацебо. Распределение участников исследования в зависимости от возраста не имело различий в исследуемых группах ($p=0,65$ [$p=0,62$], критерий СМН). Мальчиков было 50,5%, девочек 49,5%. Обе группы не различались по полу участников ($p=0,57$ [$p=0,65$]).

Сопутствующую терапию получали 13,8% [13,1%] участников группы Анаферона детского и 14,0% [13,9%] группы плацебо. Витамины, в том числе витамин D, с профилактической целью получали 6,5% [6,7%] и 6,8% [6,7%] детей, антигистаминные средства – 1,7% [1,4%] и 1,4% [1,2%], препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей – 1,3% [1,2%] и 0,8% [0,8%], вакцины – 1,9% [1,9%] и 2,2% [2,3%] участников двух групп соответственно. В единичных случаях пациенты получали препараты других фармакологических групп. Статистический анализ с использованием точного критерия Фишера не выявил статистически значимых различий между группами по частоте применения препаратов сопутствующей терапии ($p=1,00$ [$p=0,78$]).

Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень приверженности пациентов и их родителей/усыновителей к назначенной терапии. Как показал статистический анализ, комплаентность пациентов групп Анаферона детского и плацебо статистически значимо не различалась (анализ с исполь-

зованием критерия Вилкоксона – $Z=1,95$; $p=0,051$; [$Z=1,89$; $p=0,06$]).

Результаты по оценке эффективности. При анализе результатов РКИ по первичному критерию эффективности (длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов) выявлено, что в течение 12 нед исследования симптомы ОРВИ отмечены у 96 [90] участников группы Анаферона детского и 133 [128] участников группы плацебо. В связи с тем, что не у всех детей участие в исследовании завершалось наступлением исхода (появлением симптомов заболевания), для оценки длительности периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов использована модель анализа с расчетом HR в двух группах, или «отношения рисков», в данном случае рисков заболевания ОРВИ/гриппом (см. раздел «Статистическая обработка данных»). Полученные на основании анализа значения HR дают следующие вероятности:

1) для выборки ИТТ $p=0,392$, т.е. вероятность более раннего наступления события (появления симптомов ОРВИ/гриппа) в группе Анаферона детского по сравнению с группой плацебо равна 39,2%, и, наоборот, вероятность более раннего наступления события в группе плацебо по сравнению с группой Анаферона детского равна 60,8%;

2) для выборки РР $p=0,389$, т.е. вероятность более раннего наступления события (появления симптомов ОРВИ/гриппа) в группе Анаферона детского против группы плацебо составляет 38,9%, и, наоборот, вероятность наступления события в группе плацебо раньше, чем в группе Анаферона детского, равна 61,1% (табл. 2).

Статистические расчеты выполнены с использованием регрессионного анализа (процедура SAS PROC PHREG). В модель включены день заболевания, статус цензора пациента и группа терапии.

На основании проведенного анализа средняя длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа составила 428,8 [434,1] дня в группе Анаферона детского, что достоверно больше, чем в группе плацебо – 275,8 [274,9] дня ($p=0,001$ [$p=0,0009$]; рис. 2).

Доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом, в течение 4 нед применения Анаферона детского,

Таблица 2. Отношение рисков в исследуемых группах
Table 2. Hazard Ratio in the groups

Показатель	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	Анаферон детский ($n=520$)	плацебо ($n=501$)	Анаферон детский ($n=494$)	плацебо ($n=481$)
HR	0,645		0,636	
95% CI	0,496–0,839		0,485–0,833	
Статистика	$Z=-2,02$ $p=0,0219$		$Z=-2,06$ $p=0,0195$	

Примечание. HR – отношение рисков; CI – доверительный интервал; ИТТ – Intention-to-treat; РР – Per Protocol.

составила 99,2% [99,2%] против 90,2% [90,0%] в группе плацебо ($p=0,0003$ [$p=0,0003$]), в течение 8 нед – 92,7% [92,3%] против 82,8% [82,7%] соответственно ($p=0,0003$ [$p=0,0003$]). В течение всего 12-недельного профилактического курса лечения не заболели 81,5% [81,8%] детей, принимавших с профилактической целью Анаферон детский, тогда как в группе плацебо таких было 73,4% [73,4%] пациентов ($p=0,0021$ [$p=0,0021$]) (рис. 3).

Этиология ОРВИ определена по данным ПЦР-анализа назофарингеальных мазков, полученных в первые дни заболевания у 92 [86] детей группы Анаферона детского и у 118 [113] детей группы плацебо.

Самыми частыми возбудителями ОРВИ были риновирус и респираторно-синцитиальный вирус, реже – метапневмовирус и вирусы парагриппа 1–4 типов. Риновирус выявлен в 15,2% [12,8%] случаев в группе Анаферона детского и в 16,1% [15,9%] – в группе плацебо, респираторно-синцитиальный вирус – в 15,2% [15,1%] и 12,7% [13,3%] случаев, соответственно. Доля пациентов в группе Анаферона детского с метапневмовирусом и вирусом парагриппа 1–4-го типов соответственно составила 9,8% [10,5%] и 2,2% [2,3%] (в группе плацебо – 5,1% [5,3%] и 4,2% [4,4%] соответственно). Кроме того, выявлялись различные комбинации вирусов. Риновирус в сочетании

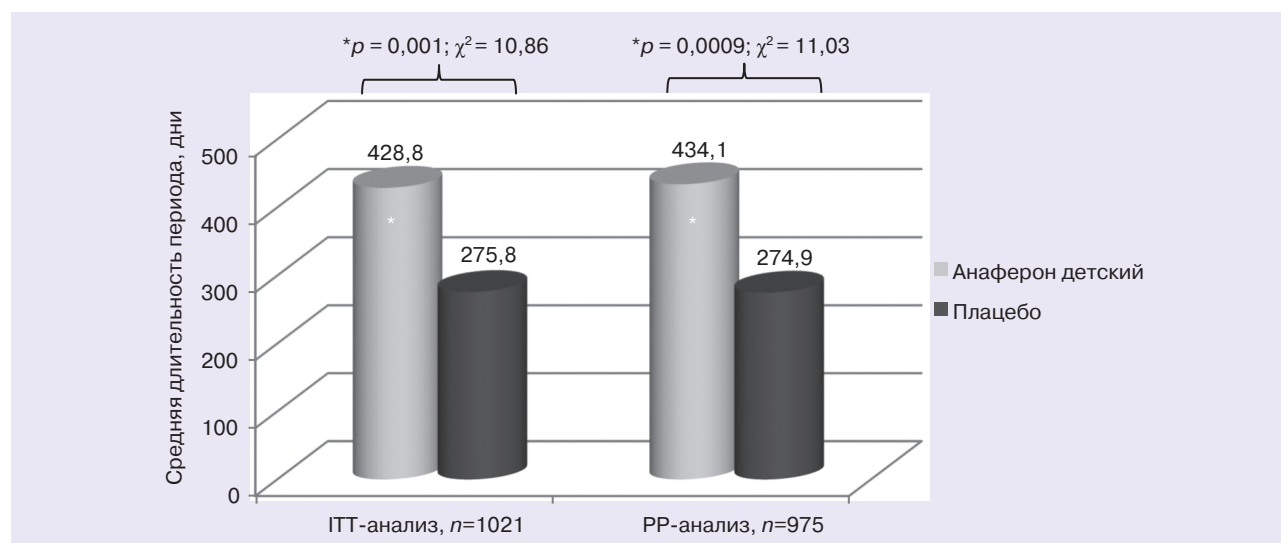


Рис. 2. Средняя длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа, рассчитанная с использованием статистического моделирования.

ITT – Intention-to-treat; PP – Per Protocol.

Fig. 2. The obtained as a result of statistical modeling the average duration from the first dose of the product until the development of ARVI or influenza symptoms.

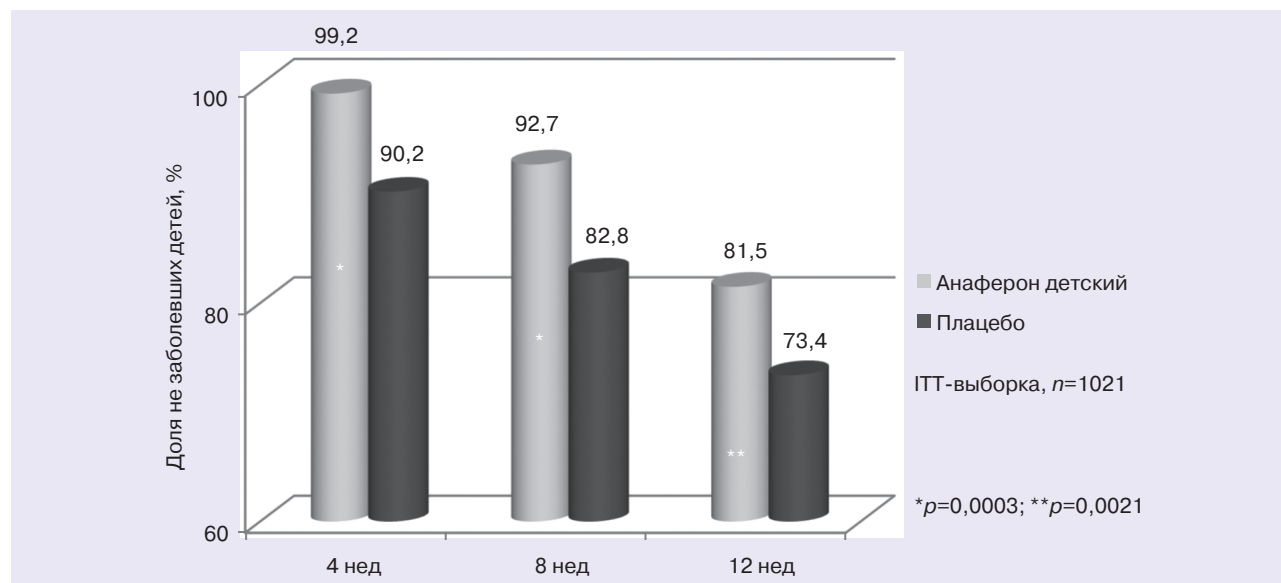


Рис. 3. Доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом в течение 4, 8 и 12 нед профилактического курса лечения.

Fig. 3. Proportion of children not falling ill with ARVI/ influenza during 4, 8 and 12 weeks of the preventive course.

с аденовирусом обнаружен у 3,3% [3,5%] пациентов группы Анаферона детского и 1,7% [1,8%] пациентов группы плацебо, риновирус и вирус парагриппа одновременно были обнаружены у 1,1% [1,2%] пациентов и 0,9% [0,9%] пациентов соответственно. У 1 (0,9%) пациента в группе плацебо был выявлен коронавирус, у 3 (2,5%) – бокавирус. Другие вирусы и комбинации определялись реже. Частота выявления различных респираторных вирусов в назофарингеальных образцах не имела различий в группах Анаферона детского и плацебо (СМН=0,15; $p=0,70$ [СМН=0,35; $p=0,55$]). Вирусы не были обнаружены в 50% [51,2%] случаев в группе Анаферона детского и 50% [48,7%] – в группе плацебо.

Доля пациентов, у которых в течение 12 нед профилактического курса появились симптомы бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, при этом им назначались антибиотики, составила 0,6% [0,6%] в группе Анаферона детского против 1,6% [1,7%] в группе плацебо. Симптомы бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, по поводу которых назначены антибиотики, выявлены у 3 детей группы Анаферона детского (отит, ринофарингит) и у 8 детей группы плацебо (отит, бронхит и др.). Несмотря на то, что количество детей с бактериальными инфекциями в группе Анаферона детского было в 2,7 раза меньше, чем в группе плацебо, статистически значимых различий установлено не было (точный критерий Фишера: $p=0,1372$ [$p=0,1389$]; рис. 4).

В течение 12 нед профилактического вмешательства ни один участник не был госпитализирован по поводу ОРВИ/гриппа или осложнений.

Результаты по оценке безопасности. Анализ безопасности проводили на основании данных всех рандомизированных пациентов ($n=1036$; Safety popula-

tion). Всего в течение периода лечения и наблюдения в группе Анаферона детского выявлено 69 случаев НЯ у 49 пациентов, в группе плацебо – 58 НЯ у 44 пациентов. Следует отметить, что, в соответствии с протоколом РКИ, если в течение 2–12 нед профилактического лечения у участника появлялись симптомы ОРВИ, считалось, что он достиг первичной конечной точки, а заболевание регистрировалось как НЯ. Соответственно наиболее частыми НЯ были инфекционные заболевания, включая вирусные инфекции дыхательных путей, острый назофарингит, ветряную оспу, а также насморк и повышение температуры тела. Обе группы не имели различий по числу пациентов с НЯ ($p=0,745$, safety population). Частота НЯ, относящихся к различным системам/органам/классам и кодам MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Медицинский словарь для регуляторной деятельности), также не различалась в двух группах. В группе Анаферона детского 65 (94,2%) НЯ были легкой степени, 4 (5,8%) – средней степени; 58 (84,1%) НЯ не имели связи с применением препарата, в 11 (15,9%) случаях связь отмечена как маловероятная. Не выявлено ни одного НЯ с достоверной степенью связи с применением Анаферона детского.

В ходе исследования не отмечено случаев взаимодействия Анаферона детского с лекарственными средствами различных классов, применявшимися в качестве сопутствующей терапии, в том числе антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами, антилейкотриеновыми препаратами, витаминами и минеральными добавками, антисептиками, нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, а также вакцинами, применявшимися согласно Национальному календарю профилактических прививок. Всего в группе Анаферона

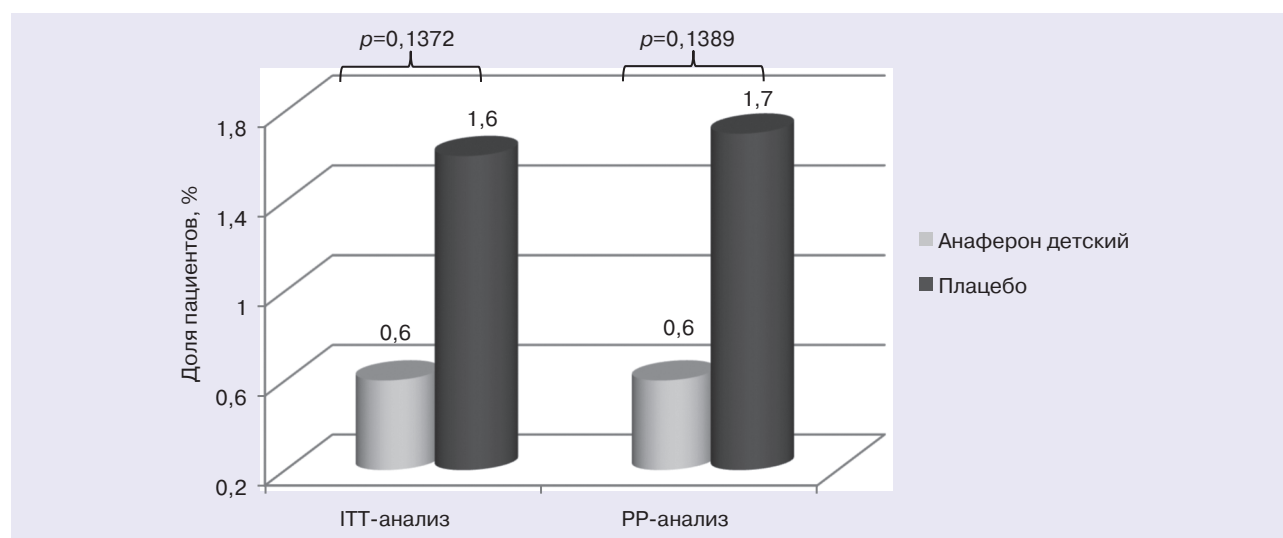


Рис. 4. Доля пациентов с симптомами бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, по поводу которых назначались антибиотики.

Fig. 4. Proportion of children having the symptoms of bacterial respiratory or ENT infection receiving antibacterials.

детского было 20 случаев плановой вакцинации у 11 участников, что не отличалось достоверно от группы плацебо ($p=0,83$). Перечень вакцинных препаратов включал следующие: вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая (Приорикс); вакцина против краснухи культуральная живая; Гриппол плюс; вакцина гемофильная тип b конъюгированная; Имовакс полио, вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2 и 3-го типов; вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Регевак В, Эувакс В); вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (Инфанрикс, АКДС-вакцина); вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b (Пентаксим) и Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная).

Профилактический прием Анаферона детского хорошо переносился участниками. Среднее значение показателя комплаентности было близким к 100%.

Обсуждение

Проведенный в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ в параллельных группах анализ профилактической эффективности сравниваемых препаратов по первичной конечной точке показал статистически значимое превосходство препарата Анаферон детский над плацебо в профилактике ОРВИ у детей в возрасте от 1 мес до 6 лет. В ходе РКИ установлено, что прием препарата Анаферон детский в течение 12 нед способствует статистически значимому снижению риска развития ОРВИ/гриппа у детей в период подъема сезонной заболеваемости. С использованием расчета отношения рисков показано, что вероятность более раннего наступления события – появления симптомов ОРВИ – в группе Анаферона детского статистически значимо ниже, чем в группе плацебо. И наоборот, вероятность более раннего наступления события в группе плацебо, по сравнению с группой Анаферона детского, выше более чем в 1,5 раза. На основании «анализа выживаемости» (т.е. времени до наступления изучаемого исхода) рассчитано, что средняя длительность периода от приема первой дозы Анаферона детского до появления симптомов ОРВИ более чем в 1,5 раза превышает таковую при приеме плацебо ($p=0,001$ [$p=0,0009$]). Таким образом, длительность периода от приема первой дозы Анаферона детского до появления симптомов возможного заболевания существенно больше, чем в группе плацебо.

Анализ по вторичным конечным точкам показал, что по сравнению с плацебо прием Анаферона детского приводит к тому, что статистически значимо большая доля детей не болеет ОРВИ/гриппом в течение 4, 8 и 12 нед, и это свидетельствует об эффективности данного профилактического вме-

шательства. Среди заболевших ОРВИ детей этиологический спектр возбудителей статистически значимо не различался между группами. Обращает на себя внимание отсутствие случаев заболевания гриппом в структуре выявленных возбудителей ОРВИ, что с высокой долей вероятности может объясняться общим снижением заболеваемости гриппом в эпидемические сезоны проведения исследования, достигнутой благодаря целенаправленной прививочной кампании [12, 13]. Доля детей с появлением симптомов бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, возникших в течение 12-недельного профилактического курса и потребовавших назначения антибиотиков, в группе Анаферона детского была в 2,7 раза ниже, чем в группе плацебо. Однако эти различия между группами из-за малочисленности подвыборки не достигли статистической значимости. Эпизодов госпитализации в течение 12-недельного профилактического курса по поводу ОРВИ или их осложнений не было.

Результаты анализа безопасности с использованием данных всех рандомизированных пациентов ($n=1036$; safety population) подтвердили благоприятный профиль безопасности Анаферона детского. Ни количество пациентов с НЯ, ни их частота в группах статистически значимо не различались. НЯ с достоверной связью с применением Анаферона детского не зарегистрированы.

Курсовое профилактическое применение Анаферона детского хорошо переносилось (не выявлено случаев взаимодействия с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний и разрешенных профилактических вмешательств) и характеризовалось высокой комплаентностью. Отдельного внимания заслуживает отсутствие ограничений при проведении плановой вакцинации у детей на фоне длительного профилактического приема Анаферона детского.

Заключение

Резюмируя изложенное, можно сделать следующие выводы по результатам проведенного исследования:

1. Препарат Анаферон детский – эффективное и безопасное лекарственное средство для профилактики ОРВИ в период подъема сезонной заболеваемости у детей в возрасте от 1 мес.
2. Применение Анаферона детского в течение 12 нед статистически значимо снижает риск развития ОРВИ и существенно увеличивает длительность периода от начала профилактического курса до появления симптомов возможного заболевания.
3. Средняя длительность периода от приема первой дозы Анаферона детского до появления ОРВИ, рассчитанная с использованием статистического моделирования, составляет 428,8 [434,1] дня, что достоверно больше, более чем в 1,5 раза, по сравнению с плацебо ($p=0,001$ [$p=0,0009$]).

4. Профилактическое применение Анаферона детского эффективно у 81,5% [81,8%] детей, которые не перенесли ОРВИ в течение 12 нед, что статистически значимо больше, чем при приеме плацебо ($p=0,0021$ [$p=0,0021$]).

5. В течение 12 нед профилактического лечения ни один участник исследования не был госпитализирован по поводу гриппа и других ОРВИ или осложнений.

6. Частота нежелательных явлений при применении Анаферона детского длительным профилактическим курсом не отличается от таковой при приеме плацебо.

7. В течение 12 нед профилактического применения Анаферона детского не зарегистрировано ни одного нежелательного явления с достоверной степенью связи с препаратом.

8. Не выявлено случаев взаимодействия Анаферона детского с лекарственными средствами различных классов, применявшимися для терапии сопутствующих заболеваний, в том числе антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами, антилейкотриеновыми препаратами, витаминами и минеральными добавками, антисептиками, нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, а также с вакцинами, применявшимися согласно Национальному календарю профилактических прививок.

9. Анаферон детский при применении длительным профилактическим курсом, в течение 12 нед, хорошо переносится и сочетается с высоким уровнем приверженности детей и их родителей/усыновителей к терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dhakal S., Klein S.L. Host Factors Impact Vaccine Efficacy: Implications for Seasonal and Universal Influenza Vaccine Programs. *J Virol* 2019; 93(21): e00797-19. DOI: 10.1128/JVI.00797-19
2. Wei C., Crank M.C., Shiver J., Graham B.S., Mascola J.R., Nabel G.J. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020. DOI: 10.1038/s41573-019-0056-x.
3. Mousa H.A. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(1): 166–174. DOI: 10.1177/2156587216641831
4. Ревакина В.А., Ильина Н.И., Генне Н.А. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М., 2015; 56. [Revyakina V.A., Il'ina N.I., Geppe N.A. PRIMA: pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus). Moscow, 2015; 56. (in Russ.)]
5. Инструкция по медицинскому применению препарата: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=38feb24c-be9a-4212-9527-00e3edb9ab07&t=, дата обращения – 24.03.2020 г. [Instruction for medical use of the drug: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=38feb24c-be9a-4212-9527-00e3edb9ab07&t= date of request – 24.03.2020. (in Russ.)]
6. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия 2013; 58(5–6): 17–23. [Zhavbert E.S., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Immunotropic properties of anaferon and anaferon pediatric. *Antibiot Khimioter* 2013; 58(5–6): 17–23. (in Russ.)]
7. Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А., Далечин В.И., Носкова Т.Н., Шамрай Л.М., Кароид Н.В. и др. Оценка эффективности повторных профилактических и лечебных курсов анаферона детского для разработки рациональных схем применения при ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия 2010; 4: 47–52. [Zaplatnikov A. L., Mingalimova G. A., Dalechin V. I., Noskova T. N., Shamray L. M., Karoid N. V. et al. Evaluation of the effectiveness of repeated preventive and therapeutic courses of children's Anaferon for the development of rational use schemes for SARS in children. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2010; 4: 47–52. (in Russ.)]
8. Волков И.К., Генне Н.А. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. Трудный пациент 2014; 5: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-reliz-aktivnyh-preparatov-na-osnove-antitel-k-interferonu-gamma-v-lechenii-i-profilaktike-respiratornyh-infektsiy-u-detey>. [Volkov I.K., Geppe N.A. Release-active preparations of antibodies to interferon gamma in treatment and prevention of respiratory infections in children. *Trudnyj patsient* 2014; 5: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-reliz-aktivnyh-preparatov-na-osnove-antitel-k-interferonu-gamma-v-lechenii-i-profilaktike-respiratornyh-infektsiy-u-detey>. (in Russ.)]
9. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В., Штейнберг М.В., Тиминская Н.Г. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Доктор.Ру 2013; 9(87): 17–22. [Kondyurina E.G., Elkina T.N., Zelenskaya V.V., Steynberg M.V., Timinskaya N.G. Prevention and treatment of acute respiratory infections in children with asthma. *Doctor.ru* 2013; 9(87): 17–22. (in Russ.)]
10. Государственный реестр лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=bbef8495-275b-43d5-a7ee-451b76d0e458&CIPermGUID=F32B216A-7902-4581-81AB-3D3A864A2044>, дата обращения 24.03.2020 г. [State register of medicinal products: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=bbef8495-275b-43d5-a7ee-451b76d0e458&CIPermGUID=F32B216A-7902-4581-81AB-3D3A864A2044>, date of request 24.03.2020 г. (in Russ.)]
11. База данных клинических исследований национальной медицинской библиотеки США: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301155?term=anaferon&draw=2&rank=3>, дата обращения – 24.03.2020 г. [Database of clinical trials of National library of medicine: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301155?term=anaferon&draw=2&rank=3>, date of request – 24.03.2020 г. (in Russ.)]
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018; 268 с. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145, дата обращения 24.03.2020 г. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State

report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2018; 268 p. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145, date of request 24.03.2020 г. (in Russ.)]

13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благо-

получия человека, 2019; 254. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053, дата обращения 24.03.2020 г. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2018; 254 p. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053, date of request 24.03.2020 г. (in Russ.)]

Поступила: 24.04.20

Received on: 2020.04.24

Источник финансирования:

Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» (Москва, Россия). Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT03301155. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи были предоставлены ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"».

*Source of financing:
The study was funded by ООО «NPF "Materia Medica Holding"» (Moscow, Russia). The study was registered in clinicaltrials.gov (NCT03301155). Statistical analysis and current expenses for the processing of article were provided by ООО «NPF "Materia Medica Holding"».*

Конфликт интересов:

Анаферон детский – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"». Geppе N.A., Gorelov A.V., Shamshеva O.V., Sitnikov I.G., Sitnikova E.P., Steshin V.Yu., Melnikova I.M., Chernaya N.L., Votyakova O.I., Egamova I.N., Lukashova L.V., Yakovleva L.V., Kovalenko T.V., Velikoreцкая M.D., Kudryashova M.A. получили грант исследователя от ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» на проведение клинического исследования.

*Conflict of interest:
Anafеron for children is a drug produced by ООО «NPF "Materia Medica Holding"». Geppе N.A., Gorelov A.V., Shamsheva O.V., Sitnikov I.G., Sitnikova E.P., Steshin V.Yu., Melnikova I.M., Chernaya N.L., Votyakova O.I., Egamova I.N., Lukashova L.V., Yakovleva L.V., Kovalenko T.V., Velikoreцkaya M.D., Kudryashova M.A. received a researche grant from ООО «NPF "Materia Medica Holding"» to conduct clinical trial.*

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

The authors of this article confirmed no other conflict of interest, which should be reported.

Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста

М.Ф. Губкина^{1,2}, Н.В. Юхименко¹, И.Ю. Петракова¹, Ю.Ю. Хохлова¹, С.С. Стерликова¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия

The role of social factors in the development of chronic primary tuberculosis in early childhood

M.F. Gubkina^{1,2}, N.V. Yukhimenko¹, I.Yu. Petrakova¹, Yu.Yu. Khokhlova¹, S.S. Sterlikova¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель статьи: показать особенности течения туберкулеза у детей раннего возраста и высокую вероятность перехода первичного туберкулеза у ребенка из социопатической семьи в хронический процесс в связи с отрывом от медицинского наблюдения после завершения химиотерапии. Представлено клиническое наблюдение за ребенком, демонстрирующее влияние неблагоприятных социальных факторов риска на развитие хронически текущего первичного туберкулеза у ребенка. Дана подробная информация об оказании медицинской помощи ребенку, включая оперативное вмешательство.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, туберкулез, социальные факторы риска, лечение.

Для цитирования: Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 121–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-121-125

The objective of the article: to demonstrate the peculiarities of tuberculosis in young children and the high probability of the transition of primary tuberculosis in a child from a sociopathic family to a chronic process due to the absence of medical supervision after chemotherapy. The article describes a clinical case demonstrating the influence of dysfunctional social risk factors on the development of chronic primary tuberculosis in a child. The authors provide a detailed information of medical care to the child, including surgery.

Key words: children, early age, tuberculosis, social risk factors, treatment.

For citation: Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S. The role of social factors in the development of chronic primary tuberculosis in early childhood. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2020; 65:(3): 121–125 (in Russ). DOI: 10.21508-2020-65-3-121-125

Туберкулез необходимо рассматривать не только как инфекционное заболевание, имеющее определенные клинко-рентгенологические, иммунологические и морфологические характеристики, но также и как социально-значимое заболевание [1, 2]. Именно социальные факторы в масштабах государства (военные конфликты, политические преобразования, экономические кризисы) являются определяющими в развитии эпидемии туберкулеза.

Однако даже в периоды экономического и политического благополучия особый контроль с целью предупреждения распространения этой инфекции требуется той части населения, имеющей высокий риск заболевания туберкулезом [3]. К таким группам относятся и группы риска, которые представлены социально-дезадаптированными лицами или семьями [4, 5].

Дети из социально неблагополучных семей при наличии дополнительных факторов риска заболевания туберкулезом, таких как контакт с больным туберкулезом, ранний возраст, отсутствие вакцинации против туберкулеза, наиболее уязвимы по этому заболеванию [6]. У неиммунизированных детей врожденных механизмов противотуберкулезной защиты недостаточно для предупреждения развития заболевания в случае контакта с больным туберкулезом [7]. В связи с тем, что социально проблемные семьи имеют низкую приверженность к медицинским обследованиям, туберкулез у таких детей преимущественно выявляется достаточно поздно, часто сопровождается осложненным течением и развитием генерализованных процессов, в связи с чем характеризуется низкой эффективностью лечения и склон-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Губкина Марина Федоровна – д.м.н., гл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, проф. кафедры фтизиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9724-9862 e-mail: detstvosniit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна – д.м.н., гл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0002-9455-5597

Петракова Ирина Юрьевна – к.м.н., зав. младшим детским отделением Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0001-5644-0687

Хохлова Юлия Юрьевна – врач младшего детского отделения Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0002-8877-2261

Стерликова Светлана Сергеевна – врач младшего детского отделения Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0001-9885-4108 107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

ностью к переходу в хронические формы (хронически текущий первичный туберкулез) [8].

Хронически текущий первичный туберкулез — это процесс, который на протяжении нескольких лет имеет волнообразное течение. Периоды обострений могут протекать скрыто с малой клинической симптоматикой, не вызывающей озабоченности у родителей. В ряде случаев очередное обострение может скрываться под «маской» респираторной вирусной инфекции или другой неспецифической бронхолегочной патологии. Рентгенологически в период обострения отмечается увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов, возможны появление очагов отсева в легочную ткань, развитие бронхолегочного поражения. Убедительным доказательством хронически текущего первичного туберкулеза служит своеобразная морфологическая картина. При гистологическом исследовании операционного материала во внутригрудных лимфатических узлах одновременно определяются изменения, характерные для разных стадий развития туберкулезного воспаления: участки заживления (кальцинаты, фиброз, гиалиноз) и признаки активного туберкулезного воспаления (свежие туберкулезные гранулемы, казеозный некроз) [9]. Хроническое течение сопровождается длительно сохраняющейся интоксикацией, влияет на физическое развитие детей. Хирургическое лечение у больных с хронически текущим первичным туберкулезом — обязательный компонент, позволяющий достичь клинического излечения.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие хронически текущего первичного туберкулеза у невакцинированного против туберкулеза ребенка из социально неблагополучной семьи.

Клинический случай. Пациентка 3., 4 года. Клинический диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп справа, бифуркационной группы в фазе уплотнения и частичной кальцинации, туморозная форма (хронически текущий первичный туберкулез), МБТ (—). Очаг Гона в С1 правого легкого.

Социальный статус семьи. Семья проживает в сельской местности, удаленно от учреждений первичной медико-социальной помощи. Семья социально неблагополучная. Отец находится в местах лишения свободы, другой информации о нем не предоставлено. Мать страдает хроническим алкоголизмом, больна ВИЧ-инфекцией, которая была диагностирована в родильном доме, до родов на учете в женской консультации не состояла. После родов ни мать, ни ребенок в СПИД-центре не наблюдались. Ребенок против туберкулеза не вакцинирован. После выявления туберкулеза у ребенка родственники обследованы — здоровы. Источник туберкулезной инфекции установить не удалось, но, учитывая асоциальный образ жизни матери, ранний возраст ребенка и ограниченный круг взрослого окружения, можно предпо-

ложить, что таким лицом являлся кто-то из близких знакомых родителей.

Анамнез заболевания. Впервые туберкулез выявлен в возрасте 1 год 8 мес при обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по поводу «виража» туберкулиновых реакций, установленного в возрасте 1 года по пробе Манту с 2 ТЕ (туберкулиновыми единицами) — впервые выявленная положительная реакция (папула 15 мм у невакцинированного против туберкулеза ребенка). При обследовании в ПТД в возрасте 1 год 8 мес проба Манту с 2 ТЕ — папула 15 мм, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) — папула 14 мм. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены гиперплазированные внутригрудные лимфатические узлы в паратрахеальной (в виде конгломерата), трахеобронхиальной, бронхопьюмональной группах справа, бифуркационной группе с частичной кальцинацией, крупный, частично кальцинированный очаг в С1 правого легкого. Диагностирован первичный туберкулезный комплекс С1 правого легкого в фазе уплотнения и неполной кальцинации, МБТ (—). Получала лечение в ПТД по месту жительства (первая госпитализация) по III стандартному режиму химиотерапии в течение 6 мес в возрастных суточных дозировках: интенсивная фаза 2 мес — изониазид, рифампицин, пиразинамид; фаза продолжения 4 мес — изониазид, рифампицин (2 HRZ/4HR).

После выписки из стационара отрыв от диспансерного наблюдения в ПТД. Через 2,5 года мать была лишена родительских прав, госпитализирована для лечения наркозависимого заболевания. Опекуном ребенка стала бабушка, которая обратилась в детскую поликлинику в связи с наличием у девочки кашля, одышки при физической нагрузке. Было проведено рентгенологическое обследование органов грудной клетки — выявлено объемное неравномерное обызвествленное образование в верхних отделах правого легкого, по поводу которого консультирована онкологом Российской детской клинической больницы (Москва). С учетом данных фтизиатрического анамнеза высказано предположение о наличии туберкулезного процесса и рекомендована консультация в ЦНИИ туберкулеза. В ЦНИИ туберкулеза выявленные изменения расценены как проявление хронически текущего первичного туберкулеза. Девочка госпитализирована для определения лечебной тактики.

При поступлении жалобы на сухой кашель. Самочувствие удовлетворительное. Масса 15,4 кг, рост 115 см. Физическое развитие — выше среднего (рост 97 центилей), дисгармоничное за счет дефицита массы тела (масса 25 центилей). Умеренно выражены симптомы интоксикации: снижение аппетита, повышенная потливость, эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость. Кожные покровы чистые, бледные. Периферические лимфатические

узлы пальпируются в 7 группах, множественные, до III размера, плотноэластической консистенции. Тургор тканей и тонус мышц снижены. При перкуссии грудной клетки определяется притупление перкуторного звука спереди в первом и втором межреберьях по краям грудины и паравертебрально на уровне I–III грудных позвонков справа (положительный симптом Филатова), а также притупление в межлопаточном пространстве на уровне II–IV грудных позвонков (положительный симптом де ла Кампа). В легких аускультативно в верхних отделах справа по передней подмышечной линии дыхание ослаблено, в остальных отделах дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеков нет. Физиологические отправления регулярные.

Результаты обследования. В клиническом анализе крови – снижение уровня гемоглобина (112 г/л), увеличение СОЭ (60 мм/ч), лейкоцитоз ($9,8 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфопения (27%). Результаты анализа мочи, биохимического анализа крови с определением показателей функции печени – без изменений. Микробиологическое исследование смывов с ротоглотки трехкратно и мочи: методом люминесцентной микроскопии – КУМ (кислотоустойчивые микобактерии) не обнаружены; ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружена; посев на плотные питательные среды и в системе ВАСТЕС MGIT 960 – рост МБТК не выявлен. Иммунологическое исследование – спе-

цифическая реакция Т-лимфоцитов и их функциональная активность умеренные. Иммуноферментный анализ на наличие антител к ВИЧ 1/2 – результат отрицательный. Проба Манту с 2 ТЕ – папула 13 мм. Проба с АТР – папула 16 мм. На КТ органов грудной клетки при поступлении в ЦНИИ туберкулеза отмечается увеличение всех групп внутригрудных лимфатических узлов справа и бифуркационной группы с крапчатой кальцинацией. В проекции С1 правого легкого определяется крупный (7,5 мм) кальцинированный очаг (очаг Гона). При сравнении с ранее проведенной (с интервалом 2,5 года) КТ органов грудной клетки отмечаются значительное (до $45 \times 43 \times 35$ мм) увеличение размеров конгломерата внутригрудных лимфатических узлов в паратрахеальной группе справа с крапчатой кальцинацией, а также нарастание кальцинации в трахеобронхиальных и бронхопульмональных группах справа и бифуркационной группе. Округлый очаг в проекции С1 правого легкого прежних размеров (рис. 1).

Значительное увеличение размеров конгломерата внутригрудных лимфатических узлов справа в сочетании с данными анамнеза, объективного осмотра, дополнительных методов обследования расценено как проявление хронически текущего первичного туберкулеза.

В связи с угрозой прорыва казеозных масс по экстренным показаниям проведена операция: видеоассистированная (ВАТС) резекция справа, лимфодулоэктомия, прецизионное удаление очага С1 правого легкого. Во время операции удален конгломерат вну-

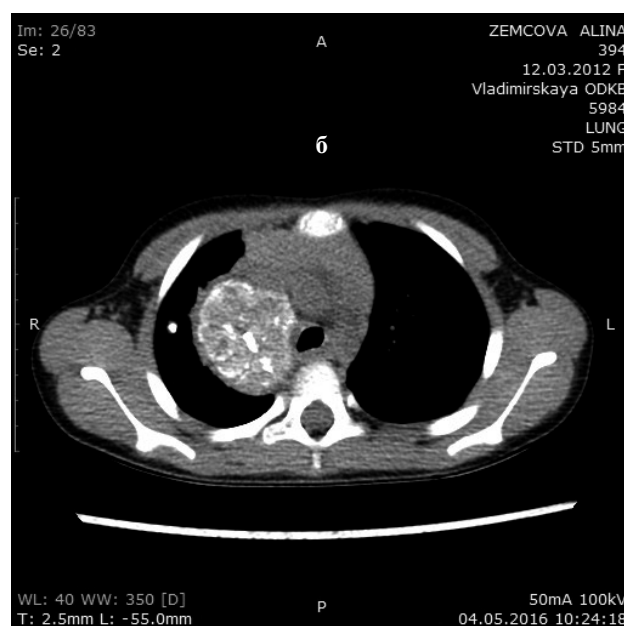
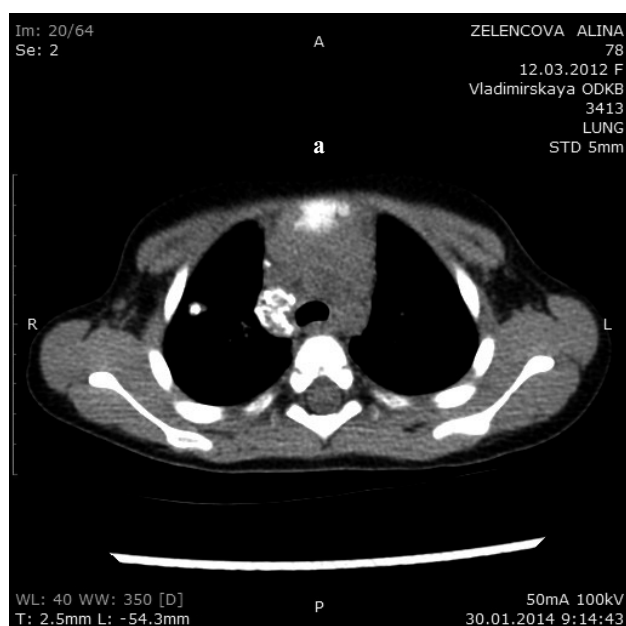


Рис. 1. Сканы КТ органов грудной клетки (аксиальные срезы, абдоминальное окно) пациентки З.

а – при выявлении туберкулеза в возрасте 1 год 8 мес (первая госпитализация в ПТД по месту жительства); б – при госпитализации в ЦНИИ туберкулеза в возрасте 4 лет.

Fig. 1. Chest CT scans (axial slices, abdominal window) of patient Z.

а – tuberculosis detection at the age of 1 year 8 months (the first hospitalization to tuberculosis dispensary at the place of residence); б – hospitalization to the Central Research Institute of Tuberculosis at the age of 4 years.

тригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп справа диаметром до 7 см, плотно прилежащих к верхней полой вене и трахее. Конгломерат лимфатических узлов во время выделения был вскрыт, выделено 20 мл жидких казеозных масс.

Гистологическое исследование операционного материала. В ткани лимфатического узла на фоне кальцинатов имеются свежие очаги некроза с превалированием макрофагов и лимфоцитов. В лимфатическом узле определяются грануляционная ткань, выраженная некротическая реакция. Картина характерна для хронически текущего процесса, стадия прогрессирования.

Из операционного материала (лимфатический узел, легкое) выявлены ДНК МБТК методом ПЦР. При исследовании лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с выявлением мутаций в геноме МБТК в тест-системе «СИНТОЛ» обнаружена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам (HRFq) – множественная лекарственная устойчивость.

Химиотерапия. В детском отделении ЦНИИ туберкулеза девочка получала лечение с учетом данных о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Интенсивная фаза: 5 противотуберкулезных препаратов в течение 6 мес: пиразинамид, этамбутол, протионамид, парааминосалициловая кислота, амикацин (ZEPtPASAm – 2 мес); после отмены амикацина пятым препаратом назначен циклосерин (ZEPtPASCs – 4 мес). Фаза продолжения: 4 противотуберкулезных препарата в течение 12 мес (ZEPtPAS). Общий курс лечения составил 18 мес. За время лечения девочка прибавила 3,6 кг (масса тела 19 кг), выросла на 6 см (рост 121 см). Через 3 мес лечения нормализовались показатели крови. Симптомы интоксикации купировались к 9-му месяцу лечения. Кожные иммунологические тесты к окончанию основного курса лечения: проба Манту с 2 ТЕ – папула 16 мм, проба с АТР – папула 14 мм. КТ органов грудной клетки к окончанию основного курса лечения: локальный пневмосклероз в зоне оперативного вмешательства, единичные мелкие (от 2 до 5 мм) кальцинаты в паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной группах внутригрудных лимфатических узлов справа и бифуркационной группе (рис. 2).

Диагноз при выписке: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп справа, бифуркационной группы, в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ (–). Состояние после ВАТС справа лимфонодулэктомии паратрахеальной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп внутригрудных лимфатических узлов справа, прецизионной резекции очага С1 справа.

После выписки из стационара девочка наблюдается в ПТД по месту жительства, диспансер посещает регулярно (1 раз в полгода). Катамнестическое обследование в ЦНИИ туберкулеза проводилось через 1 и 2



Рис. 2. Скан КТ органов грудной клетки (аксиальный срез, абдоминальное окно) пациентки З., 4 года. Окончание основного курса лечения в ЦНИИ туберкулеза.

Fig. 2. Chest CT scans (axial slices, abdominal window). Patient Z., 4 years. After completion of the main treatment course at the Central Research Institute of Tuberculosis.

года после завершения лечения. По данным КТ органов грудной клетки рецидив заболевания не выявлен. Кожная проба с АТР через 2 года отрицательная.

Заключение

В данном клиническом примере отражены наиболее характерные черты первичного туберкулеза у невакцинированных детей раннего возраста: поражение внутригрудных лимфатических узлов с наличием казеозно-некротических изменений, склонность к хроническому течению с формированием выраженных изменений, отсутствие бактериовыделения. Вероятность перехода первичного туберкулеза в хронический процесс возрастает у детей из социопатических семей. Социопатические семьи (в которых родители страдают наркозависимыми заболеваниями или являются правонарушителями) – наиболее сложная в плане реализации профилактических медицинских мероприятий социальная группа населения в связи с практически полной утерей социальной адаптации, что и нашло отражение в данном клиническом примере.

Мать ребенка до родов в женской консультации не наблюдалась, ВИЧ-инфекция у нее выявлена в роддоме. Как сама женщина, так и ребенок в СПИД-центре после выписки из роддома не наблюдались.

Проба Манту с 2 ТЕ «впервые проведенная» только в возрасте 1 года, была положительной, что в отсутствие вакцинации против туберкулеза свидетельствует о первичном инфицировании микобактериями туберкулеза. Ребенка удалось привлечь к обследованию у фтизиатра только через 8 мес. После завершения курса химиотерапии был отрыв от диспансерного наблюдения, что не позволило вовремя выявить прогрессирование туберкулезного процесса у ребенка.

Данный пример показывает, что работа с социопатическими семьями должна проводиться совместно медицинскими учреждениями и организациями социальной защиты детей. Только в этом случае можно обеспечить конституциональное право детей на сохранение здоровья.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Давлетшина Г.Р. Туберкулез как медико-социальная проблема. Вестник Башкирского государственного медицинского университета 2018; 5: 62–66. [Davletshina G.R. Tuberculosis as a medico-social problem. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2018; 5: 62–66. (in Russ.)]
2. Баласанянц Г.С. Социальные аспекты туберкулезной инфекции. Социология медицины 2013; 2(23): 28–32. [Balasaniyants G.S. The social aspects of tuberculosis infection. Sotsiologiya meditsiny (Sociology of medicine) 2013; 2(23): 28–32. (in Russ.)]
3. Корецкая Н.М., Гринь Е.Н., Наркевич А.Н. Характеристика впервые выявленного туберкулеза легких в разные периоды времени на территории с низким уровнем заболеваемости. Здравоохранение Российской Федерации 2016; 60(2): 94–100. [Koretskaya N.M., Grin' E.N., Narkevich A.N. The characteristic of the tuberculosis of lungs detected for the first time in various periods of time in territory with low level of morbidity. Zdravoohranenie Rossiiskoi Federatsii (Health of the Russian Federation) 2016; 60(2): 94–100. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-2-94-100
4. Золотова Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. Социальный портрет семьи с ребенком, больным туберкулезом органов дыхания. Вестник ЦНИИТ 2018; 3: 65–70. [Zolotova N.V., Petrakova I.Yu., Hohlova Yu.Yu. The social portrait of a family having a child with pulmonary TB. Vestnik CNIIT (CTRI Bulletin) 2018; 3: 65–70 (in Russ.)] DOI: 10.7868/S2587667818030093
5. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В., Золотова Н.В., Ахтямова А.А. Социальная характеристика очагов туберкулезной инфекции. Туберкулез и социально значимые заболевания 2018; 2: 59–60. [Gubkina M.F., Hohlova Yu.Yu., Ovsjankina E.S., Petrakova I.Yu., Juhimenko N.V., Zolotova N.V., Ahtjamova A.A. Social characteristics of TB infection sources. Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolovaniya (Tuberculosis and socially significant diseases) 2018; 2: 59–60 (in Russ.)]
6. Лозовская М.Э., Никифорова Н.А., Ключкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр 2018; 9(5): 5–12. [Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasil'eva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. Pediatr 2018; 9(5): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED955-12
7. Поддубная Л.В., Дубакова Г.Ф., Курлаева А.Н., Гурдина Т.И., Трапезникова К.М., Шилова Е.П. Локальный туберкулез у детей раннего возраста. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(6): 8–12. [Poddubnaja L.V., Dubakova G.F., Kurlaeva A.N., Gurdina T.I., Trapeznikova K.M., Shilova E.P. Local tuberculosis in children of the tender age. Tuberkulez i bolezni legkih. (Tuberculosis and Lung Diseases.) 2016; 94(6): 8–12. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-8-12
8. Мордык А.В., Плеханова М.А., Соболюк Н.В., Цыганкова Е.А., Подкопаева Т.Г. Социальные и эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза у детей раннего возраста. Российский педиатрический журнал 2011; 2: 56–59. [Mordyk A.V., Plehanova M.A., Sobotjuk N.V., Cygan-kova E.A., Podkopaeva T.G. Elucidation of a role of social and epidemiological factors in the development of tuberculosis in infants. Rossiyskii pediatricheskii zhurnal (Russian Pediatric Journal) 2011; 2: 56–59. (in Russ.)]
9. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. 2-е изд., и перераб. и доп. М.: Медицина, 1986; 224. [Strukov A.I., Solov'eva I.P. Current morphology of tuberculosis. Moscow: Meditsina, 1986; 224. (in Russ.)]

Поступила: 23.11.19

Received on: 2019.11.23

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-116111150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

Source of financing:

The study was carried out under scientific research topic of the Central TB Research Institute no. RK АААА-А16-116111150009-0: "Personalized approaches to the treatment of pulmonary TB in children and adolescents"

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.

Спонтанная облитерация врожденной артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте

М.Л. Лагунавичене, С.Н. Ларионов, Ю.А. Александров, А.В. Ливадаров, П.Г. Грузин, Г.С. Жданович

ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», Иркутск, Россия

Spontaneous obliteration of congenital arteriovenous malformation of the brain in childhood

M.L. Lagunavichene, S.N. Larionov, Yu.A. Alexandrov, A.V. Livadarov, P.G. Gruzin, G.S. Zhdanovich

City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Цель работы: представление клинического случая спонтанной облитерации врожденной артериовенозной мальформации головного мозга у ребенка 4 лет.

Артериовенозная мальформация выявлена у девочки в возрасте 1 мес по данным нейросонографии и подтверждена по результатам магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга. Оперативное и медикаментозное лечение ребенку не проводилось. Динамическое наблюдение показало уменьшение размеров мальформации, а контрольное обследование в возрасте 4 лет выявило очаг глиоза, что свидетельствует о полном спонтанном регрессе артериовенозной мальформации. В статье обсуждаются особенности диагностики, тактики консервативного и хирургического лечения детей с артериовенозными мальформациями.

Ключевые слова: дети, артериовенозная мальформация, кровоизлияние, облитерация, тактика лечения.

Для цитирования: Лагунавичене М.Л., Ларионов С.Н., Александров Ю.А., Ливадаров А.В., Грузин П.Г., Жданович Г.С. Спонтанная облитерация врожденной артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 126–130. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-126-130

Objective: to present a clinical case of spontaneous obliteration of congenital arteriovenous malformation of the brain in a 4-year-old child.

Neurosonography revealed arteriovenous malformation in a 1-month-old girl; the diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging and multispiral computed tomography of the brain. The child did not receive surgical and drug treatment. Dynamic observation showed a decrease of malformation, and a control examination (age: 4 years) revealed a focus of gliosis, which indicated a complete spontaneous regression of arteriovenous malformation. The authors discuss diagnostic features, tactics of conservative and surgical treatment of children with arteriovenous malformation.

Key words: children, arteriovenous malformation, hemorrhage, obliteration, treatment tactics.

For citation: Lagunavichene M.L., Larionov S.N., Alexandrov Yu.A., Livadarov A.V., Gruzin P.G., Zhdanovich G.S. Spontaneous obliteration of congenital arteriovenous malformation of the brain in childhood. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 126–130 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-126-130

Артериовенозные мальформации головного мозга представляют значительную часть врожденной сосудистой патологии, при которой формируются фистульные или сетчатые артериовенозные шунты. Последние представлены ангиоматозной тканью (клубок мельчайших капилляров — «центральный очаг мальформации», или англ. «nidus»), через которую осуществляется перераспределение

крови между артериальными и венозными бассейнами [1]. Частота выявления артериовенозных мальформаций составляет от 14 до 28 случаев на 100 тыс. детского населения в год, что в 10 раз меньше, чем во взрослой популяции. Половые и возрастные характеристики неспецифичны, а соотношение мальчиков и девочек в среднем составляет 1,4 : 1 [2, 3]. У детей мальформации преимущественно

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Лагунавичене Маргарита Львовна — врач-невролог нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7061-6300 e-mail: lagr93@mail.ru

Ларионов Сергей Николаевич — д.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9189-3323

Грузин Павел Григорьевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6393-1548

Ливадаров Андрей Владимирович — зав.отделением, врач-нейрохирург

нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 8-395-2-218-980

Грузин Павел Григорьевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 8-395-2-218-980

Жданович Глеб Сергеевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 8-395-2-218-980;

Александров Юрий Анатольевич — врач-невролог высшей категории нейрохирургического отделения Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы, ORCID: 8-395-2-218-980

664007 Иркутск, ул. Советская, д. 57

локализуются в глубинных отделах мозга и имеют сложное строение. Супратенториальные мальформации встречаются чаще субтенториальных (3 : 1). Между возрастом ребенка, размером, локализацией и типом дренажа артериовенозных мальформаций выявляется корреляция: у детей дошкольного возраста мальформации в большинстве случаев имеют большие и гигантские размеры, афферентами служат несколько сосудов, а отток происходит в глубокие вены мозга [4]. Кроме того, существуют два возрастных пика выявления – 1-й и 10-й годы жизни ребенка [5, 6]. Мальформации независимо от размеров и наличия или отсутствия центрального очага характеризуются артериовенозным шунтированием, в связи с чем симптоматика крайне вариабельна с точки зрения как патоморфологии, так и гемодинамических расстройств, а клинический исход редко предсказуем.

Риск кровоизлияния из артериовенозных мальформаций у детей, по мнению разных авторов, колеблется от 6,2 до 11,4% в год [7]. При этом высокую частоту кровоизлияния можно объяснить расположением центрального очага мальформации в зонах смежного кровоснабжения разных артериальных бассейнов, чаще в глубинных отделах лобно-теменной области, лобной или затылочной доли, полушариях мозжечка, а также на конвекситальной поверхности полушарий мозга [8].

Помимо геморрагических проявлений, симптоматика мальформаций может быть обусловлена как сдавлением окружающих структур, так и гемодинамическими расстройствами с формированием зон гипо- или гиперперфузии мозга и включает судорожные пароксизмы – у 12% пациентов,

головные боли – у 15%, нарастающий неврологический дефицит (снижение слуха, парезы, выпадение чувствительности, моторную или сенсорную афазию, дизартрию, отек дисков зрительных нервов) – у 51% [1]. Специфическими проявлениями артериовенозных мальформаций у детей первых месяцев жизни служат прогрессирующая сердечная недостаточность, макро- и гидроцефалия, что особенно характерно для мальформаций области вены Галена [9].

Главная цель лечения при сосудистых мальформациях головного мозга – устранение основного очага поражения, и эта цель может быть достигнута за счет окклюзии либо полного удаления «центрального очага». Среди существующих методов лечения можно выделить медикаментозные, открытые микрохирургические операции, эндоваскулярные вмешательства, радиохимию [10, 11]. Однако с частотой 0,8–1,3% встречается спонтанный полный регресс артериовенозных мальформаций [12, 13].

Цель сообщения: представление клинического случая спонтанного регресса артериовенозной мальформации у девочки 4 лет.

Клиническое наблюдение. Девочка С. впервые поступила в отделение нейрохирургии в 2014 г. в возрасте 2 мес с целью дообследования. Из анамнеза известно, что ребенок от шестой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на ранних сроках, с отеками и хроническим циститом во второй половине, третьих самостоятельных родов на сроке 40 нед. Закричала сразу, к груди не приложена. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса при рождении 3530 г, длина 51 см. Росла и развивалась соответственно возрасту. При нейросоно-

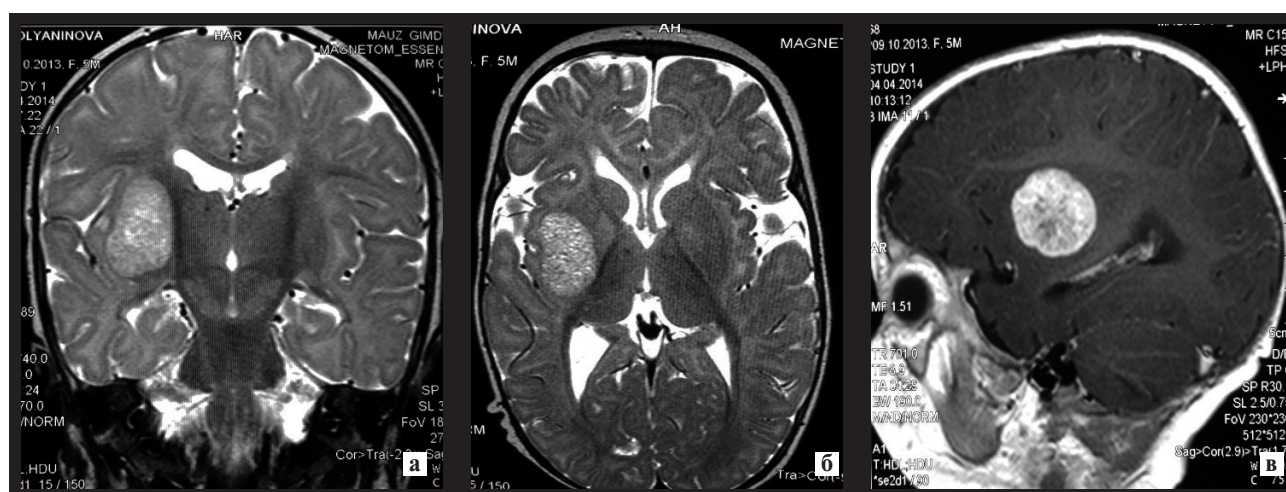


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка С. в возрасте 2 мес.

а – коронарное сечение; б – аксиальное сечение, T₂-взвешенное изображение; в – сагитальное сечение, внутривенное усиление, T₁-взвешенное изображение. Визуализируется объемное образование правого полушария мозга, размерами 32,3×17,6×16,2 мм.

Fig. 1. Magnetic resonance tomography of the brain of a child С. aged 2 months.

а – coronary section; б – axial section, T₂ weighted image; в – sagittal section, intravenous amplification, T₁ weighted image. The volume formation of the right hemisphere of the brain is visualized, with dimensions of 32,3×17,6×16,2 mm.

графии (НСГ) в возрасте 1 мес (март 2014 г.) было обнаружено объемное образование головного мозга. В апреле 2014 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным усилением (рис. 1) и установлен диагноз артериовенозной мальформации правого полушария головного мозга. В июне 2014 г. (возраст 5 мес) девочке проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга с внутривенным усилением, подтвержден диагноз: артериовенозная мальформация правой гемисферы головного мозга (рис. 2).

Психомоторное развитие соответствовало возрасту, в связи с чем ребенок с рекомендациями был выписан на амбулаторный этап наблюдения. Повторные плановые инструментальные обследования (МСКТ и МРТ-ангиография) проведены в 2015–2017 гг. — отмечено уменьшение размеров мальформации. В связи с отсутствием нарастающего неврологического дефицита, а также уменьшением размеров маль-

формации родители сдержанно отнеслись к вопросу об оперативном лечении. В июле 2019 г. (в возрасте 5 лет) проведено контрольное МРТ-исследование головного мозга с внутривенным усилением (рис. 3), выявлены очаг глиоза, полный спонтанный регресс артериовенозной мальформации.

В литературе к 2014 г. было описано 132 случая спонтанной облитерации артериовенозных мальформаций, преимущественно у взрослых (предполагаемая частота 0,3–1,3%) [14, 15]. В детской практике случаи облитерации единичны, а для младенцев являются казуистикой, что связано как с редкостью выявления патологии, так и низкой частотой самоизлечения [16].

Спонтанная облитерация рассматривается как исчезновение мальформации в отсутствие вмешательства или терапии. Существуют различные предположения для объяснения регресса артериовенозных мальформаций: окклюзия венозного оттока, блокада артериальных коллекторов. Теории облите-

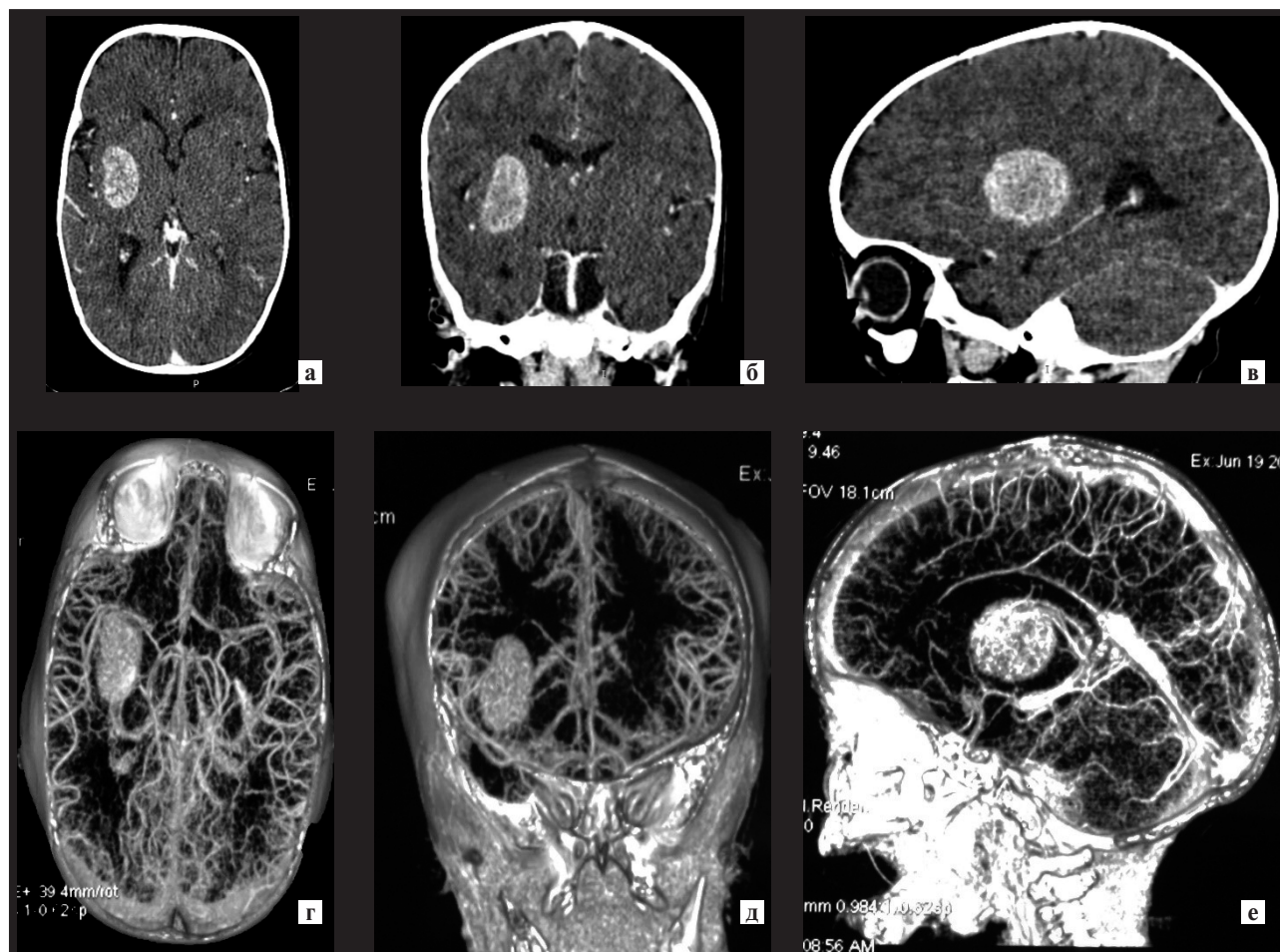


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма (МСКТ) головного мозга и МСКТ-ангиограмма ребенка С. в возрасте 5 мес. а – е – аксиальный, коронарный и сагиттальный срезы; визуализируется сосудистое образование правого полушария головного мозга, при внутривенном усилении отмечается накопление контрастного вещества.

Fig. 2. Multislice computed tomography/Multislice computed tomography (MSCT) of the brain and MSCT angiogram of child C. aged 5 months.

а – е – axial, coronary and sagittal sections; the vascular formation of the right hemisphere of the brain is visualized, with intravenous amplification, the accumulation of contrast medium is noted.

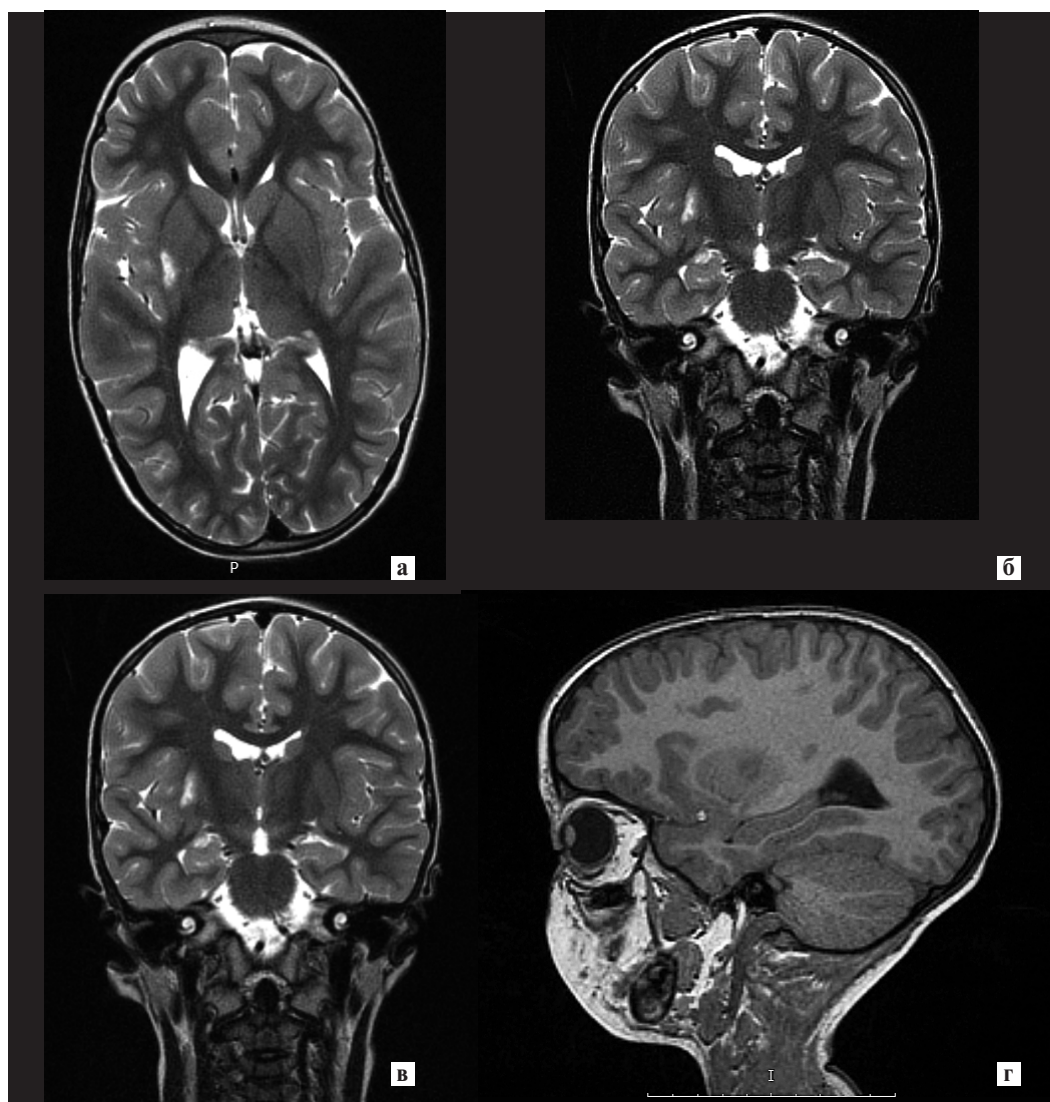


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка С. в возрасте 5 лет. а – аксиальный срез; б – коронарный срез; в – сагиттальный срез; в теменно-височной области визуализируется очаг глиоза размером 18×3×1 мм.

Fig. 3. MRI scans of the brain of a child С. aged 5 years. а – axial section; б – coronary section; в – saggy section. In the parietal-temporal growth, a focus of gliosis is visualized, 18×3×1 mm in size.

рации артериовенозных мальформаций после кровоизлияния, ее компрессии вследствие отека или гематомы основаны на объективных признаках; гипотезы окклюзии в результате изменения турбулентности потока внутри фидеров [11–13] или вследствие транзиторной гиперкоагуляции [6] имеют «предполагаемую» доказательную базу [2, 16]. Риск реканализации мальформации и кровоизлияния составляет не более 3% и сохраняется в течение 2–5 лет.

В клинической практике прогноз при артериовенозных мальформациях зависит от нескольких факторов, из них основные – время установления диагноза и адекватность лечения [11, 14, 17]. У детей при прогрессировании мальформации течение заболевания значительно тяжелее, чем у взрослых, а тактика лечения подразумевает стабилизацию

состояния, предотвращение неврологических расстройств и кровотечений.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует возможность спонтанного регресса артериовенозной мальформации, крайне редко встречаемого в детской практике явления. Выбор тактики лечения должен быть основан на анализе совокупности инструментальных данных, а также клинических проявлений нарушения соматического и неврологического статуса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Stapf C., Khaw A.V., Sciacco R.R., Hofmeister C., Schumacher H.C., Pile-Spellman J. et al.* Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2003; 34: 2664–2670. DOI: 10.1161/01.STR.0000094824.03372.9B
2. *Холин А.В.* Сосудистая патология головного мозга. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы. М.: Медпресс, 2017; 144–145. [*Holin A.V.* Vascular pathology of the brain. Magnetic resonance imaging in diseases and injuries of the Central nervous system. Moscow: Medpress, 2017; 144–145. (in Russ.)]
3. *Börcek A.Ö.* Clinical Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations in Pediatric Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery* 2019; 85: 629–640. DOI: 10.1093/neuros/nyz146
4. *Di Rocco C., Tamburrini G., Rollo M.* Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochirurgica* 2000; 142(2): 145–158. DOI:10.1007/s007010050017
5. *Орлов М.Ю.* Артериовенозные мальформации головного мозга у детей. Украинский нейрохирургический журнал 2007; 1: 15–20. [*Orlov M.Yu.* Brain arteriovenous malformations in children. *Ukrains'kij nevrokhirurgichnij zhurnal* (Ukrainian Neurosurgical Journal) 2007; 1: 15–20. (in Russ.)]
6. *Buis D.R.* Spontaneous regression of brain arteriovenous malformations A clinical study and a systematic review of the literature. *J Neurol* 2004; 251: 1375–1382. DOI: 10.1007/s00415-004-0548-3
7. *Malik G., Abdulrauf S., Yang X.Y., Gutierrez J.A., Rempel S.A.* Expression of transforming growth factor-beta complex in arteriovenous malformations. *Neurol Med Cbir* 1998; 38: 161–164. DOI: 10.2176/nmc.38.suppl_161
8. *Jones B.V., Ball W.S., Tomsick T.A., Millard J., Crone K.R.* Vein of Galen aneurismal malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *Am J Neuroradiol* 2002; 23(10): 1717–1724.
9. *Миронова А.К., Шарыкин А.С., Ватолин К.В., Пыков М.И., Османов И.М.* Диагностика и тактика наблюдения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена в многопрофильном детском стационаре. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 138–146. [*Mironova A.K., Sharykin A.S., Vatin K.V., Pykov M.I., Osmanov I.M.* Diagnostics and tactics of observation of newborns with arteriovenous malformation of the Galena vein in a multidisciplinary children's hospital. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 138–146. (in Russ.)]
10. *Дан В.Н., Аракелян В.С., Богачев В.Ю., Бубнова Н.А., Кармазановский Г.Г., Карпенко А.А. и др.* Ангиология и сосудистая хирургия. М.: Ангиология-ИНФО, 2015; 28. [*Dan V.N., Arakelyan V.S., Bogachev V.YU., Bubnova N.A., Karmazanovskij G.G., Karpenko A.A. et al.* Angiology and vascular surgery. Moscow, 2015; 15–20. (in Russ.)]
11. *Herbert C., Moiseenko V., McKenzie M., Redekop G., Hsu F., Gete E. et al.* Factors Predictive of Obliteration After Arteriovenous Malformation Radiosurgery. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 845–850. DOI: 10.1017/S0317167100012415
12. *Patel M.C., Hodgson T.J., Kemeny A.A., Forster D.M.* Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: a review of 27 cases. *Am J Neuroradiol* 2001; 22(3): 531–536.
13. *Lim S.L., Foo A.S., Karlsson B., Yeo T.T.* Spontaneous obliteration highlights the dynamic nature of cerebral arteriovenous malformations: A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2016; 7: 45. DOI: 10.4103/2152-7806.180766
14. *Mohr J.P.* Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomized trial. *Lancet* 2014; 9917(383): 614–621. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62302-8
15. *Leung K.M., Agid R., Brugge K.* Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2006; 105: 428–431. DOI: 10.3171/ped.2006.105.5.428
16. *Abdulrauf S.I., Malik G.M., Awad I.A.* Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg* 1999; 44: 280–287. DOI: 10.1097/00006123-199902000-00021
17. *Kano H., Flickinger J.C., Nakamura A., Jacobs R.C., Tonetti D.A., Lehoccky C. et al.* How to improve obliteration rates during volume-staged stereotactic radiosurgery for large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2018; 130(3): 1–8. DOI: 10.3171/2018.2.JNS172964

Поступила: 12.01.20

Received on: 2020.01.12

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.

Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться

А.У. Лекманов^{1,2}, П.И. Миронов³¹Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Pediatric sepsis — time to reach agreement

A.U. Lekmanov^{1,2}, P.I. Mironov³¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Speranskiy Children's City Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia;³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia**Цель:** представить эволюцию и современную концепцию сепсиса у детей.

По данным многих авторов, сепсис у детей считается основной причиной смерти от инфекционных заболеваний, причем смертность связана с задержкой диагностики и несоблюдением руководящих принципов терапии. В статье обсуждается эволюция взглядов на сепсис в течение последних 30 лет. Проанализированы изменения дефиниций сепсиса у взрослых от концепций Сепсис-1 к Сепсис-3. В настоящее время сепсис правильнее рассматривать не как прогрессирующее системное воспаление, а как угрожающую жизни органную дисфункцию вследствие дисрегуляции ответа организма на инфекцию. Так как в основе сепсиса лежит единый патобиологический процесс, определения сепсиса должны быть применимы одинаково к взрослым и детям. Однако терминология и интенсивная терапия педиатрического сепсиса находится вне рекомендаций Сепсис-3. В последние 3 года проведены исследования по использованию различных педиатрических шкал для верификации сепсиса и внедрения в педиатрию идеологии Сепсис-3. В настоящее время крайне важен консенсусный и мультидисциплинарный подход педиатров и врачей интенсивной терапии для достижения реальных успехов в ранней диагностике и снижении летальности при сепсисе у детей.

Ключевые слова: дети, сепсис, диагностика, оценка тяжести состояния.**Для цитирования:** Лекманов А.У., Миронов П.И. Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 131–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137**Objective:** to present the evolution and modern concept of pediatric sepsis.

According to many authors, pediatric sepsis is considered to be the main cause of death from infectious diseases; and the mortality is associated with a late diagnosis and non-compliance with treatment guidelines. The article discusses the evolution of views on sepsis over the past 30 years. It analyzes the changes of sepsis concepts in adults from Sepsis-1 to Sepsis-3. Currently, sepsis is considered as a life-threatening organ dysfunction due to dysregulation of the body's response to infection rather than a progressive systemic inflammation. Since sepsis is based on a pathobiological process, its definitions should be applied both to adults and children. However, the terminology and intensive care of pediatric sepsis is beyond the recommendations of Sepsis-3. Over the last 3 years the scientists have studied various pediatric scales to verify sepsis and introduce the Sepsis-3 ideology into pediatrics. Currently, the consensus and multidisciplinary approach of pediatricians and intensive care physicians is extremely important to achieve real success in early diagnosis and reduce mortality in children with sepsis.

Key words: children, sepsis, diagnostics, assessment of the severity of the condition.**Key words:** sepsis, children, diagnostics, assessment of the severity of the state.**For citation:** Lekmanov A.U., Mironov P.I. Pediatric sepsis — time to reach agreement. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): ...131–137 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137

Сепсис — самая распространенная причина смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во всех странах у пациентов всех возрастных групп. В опубликованном в январе этого года исследовании по глобальной эпидемиологии сепсиса отмечается, что в 2017 г. в мире было заре-

гистрировано 48,9 млн случаев сепсиса и 11,0 млн смертей от него. Это составляет 19,7% всех смертей в мире, хотя с 1990 по 2017 г. стандартизированная по возрасту заболеваемость сепсисом снизилась на 37,0%, а смертность — на 52,8% [1].

Впервые понятие сепсиса встречается у Аристотеля (др.-греч. σήψις — гниение), который определял его как тяжелое состояние, вызываемое попаданием в кровь и ткани возбудителей инфекции и продуктов их жизнедеятельности — токсинов. Сепсис характеризуется воспалительным процессом не в каком-либо отдельном органе, а во всем организме. Сегодня мы понимаем, что сепсис представляет сложный патобиологический процесс, и поэтому простое определение его вряд ли осуществимо. У детей

© А.У. Лекманов, П.И. Миронов, 2020

Адрес для корреспонденции: Лекманов Андрей Устинович д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0798-1625
e-mail: aulek@rambler.ru,

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Миронов Петр Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9016-9461

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

именно сепсис считается основной причиной смертельных исходов, связанных с инфекцией.

Начиная с конца XIX века сепсис стал синонимом «заражения крови» микроорганизмами. Наш великий поэт В.В. Маяковский в книге «Я сам» (1926) писал: «Умер отец. Уколот палец. Заражение крови». К сожалению, не только у населения, но и у многих врачей сепсис по-прежнему ассоциируется именно с заражением крови микроорганизмами. До конца 80-х годов прошлого века использовались различные термины и определения сепсиса: синдром сепсиса, генерализованная инфекция, септикопиемия и др. Наконец, в 1991 г. была созвана согласительная конференция под эгидой Американского колледжа пульмонологов (ACCP) и Общества специалистов по критической медицине (SCCM), на которой был достигнут консенсус по определению сепсиса (в дальнейшем он получил наименование «Сепсис 1»). Результаты были опубликованы в 1992 г. [2].

Участники консенсуса определили сепсис как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) ответа на инфекцию различной природы. Главным достижением консенсуса было выделение четких диагностических критериев и формулирование следующих определений: синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. При этом синдром системной воспалительной реакции определяли как наличие 2 из 4 критериев: изменения частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела и количества лейкоцитов. Сепсис – это синдром системной воспалительной реакции в сочетании с инфекцией, тяжелый сепсис – это сепсис в сочетании с дисфункцией одной или двух систем организма, а септический шок – это сепсис при наличии сердечно-сосудистой недостаточности. Такой «договорной» инструмент достаточно быстро получил распространение прежде всего среди врачей отделений интенсивной терапии, так что мы стали говорить на одном языке. Однако главное – появилась возможность диагностировать, и, следовательно, лечить больных с сепсисом на ранних стадиях, чтобы спасти им жизнь. Определения первой конференции были широко использованы на практике и послужили основой для использования критериев при многочисленных клинических испытаниях.

Тем не менее, по мере накопления данных, новая согласительная конференция в 2001 г. сделала выводы, что определение Сепсис-1 не дает возможности точной постановки диагноза или прогнозирования ответа макроорганизма на инфекцию. Как оказалось, определение синдрома системной воспалительной реакции полезно, но имеет излишнюю чувствительность и низкую специфичность. В связи с низкой специфичностью было решено, что расши-

ренный до 20 список критериев сепсиса может точнее отражать ответ на инфекцию (Сепсис-2).

Однако и такой подход оказался несостоятельным. Он привел к значительному увеличению числа пациентов с диагностированным сепсисом при одновременном снижении летальности, что могло быть обманчивым [3].

Оказалось, что синдром системной воспалительной реакции имеет достаточно высокую чувствительность, но низкую специфичность. Даже среди врачей ОРИТ не было согласия в вопросах диагностики сепсиса, сохранялась существенная доля субъективности в определении роли инфекции, наличия органной дисфункции и ее связи с инфекцией. Действительно, исследования в 198 ОРИТ 24 стран Европы [4] выявили, что 93% пациентов имели по крайней мере 2 критерия синдрома системной воспалительной реакции во время пребывания там; по данным из 23 ОРИТ Австралии и Новой Зеландии, таких пациентов было 88,4% при поступлении в отделение [5], в США состояние почти 50% из 270 тыс. больных соответствовало критериям синдрома системной воспалительной реакции в разные сроки пребывания в стационаре [6]. К этому следует добавить, что сепсис, как правило, не является отдельной нозологией, он может осложнять течение многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Таким образом, характерная особенность сепсиса заключается в гетерогенности популяции больных по возрасту, характеру возбудителя, сопутствующей патологии и тяжести гомеостатических расстройств. В связи с этим возникла необходимость разработки объективных критериев стандартизированной методологии для повышения согласованности и сопоставимости исследований по сепсису и соответствующей отчетности.

В 2016 г. был принят следующий консенсус по сепсису (Сепсис-3) [7], который определил новые дефиниции и критерии. Согласно Сепсис-3, сепсис правильнее рассматривать не как прогрессирующее системное воспаление, а как угрожающую жизни органную дисфункцию вследствие дисрегуляции ответа организма на инфекцию. Новое понятие «сепсис» соответствует старому понятию «тяжелый сепсис». При этом ответ организма на инфекцию сопровождается повреждением собственных тканей и органов. Следовательно, сепсис – это больше чем инфекция в сочетании с воспалением (синдром системной воспалительной реакции).

В качестве критериев сепсиса были приняты изменения органной дисфункции по шкале ее оценки SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ≥ 2 баллов как следствие инфекции. Шкала SOFA предназначена для балльной оценки по 6 системам организма: респираторная – отношение напряжения кислорода артериальной крови к вдыхаемой концентрации кислорода (PaO_2/FiO_2); кровообращение –

гипотензия или использование вазопрессоров; гемокоагуляция – уровень тромбоцитов; ЦНС – оценка по шкале комы Глазго; печеночная – уровень билирубина; ренальная – уровень креатинина или олигурия. Летальность при сепсисе составляет примерно 10%. Септический шок предложено рассматривать как сепсис с глубокими циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями с существенно большим риском смерти по сравнению с таковыми при сепсисе. Критерии септического шока – необходимость использования вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт.ст., лактат > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную внутривенную инфузию. Летальность при этом $> 40\%$.

Еще раз следует подчеркнуть, что, согласно консенсусу Сепсис-3, сепсис отличается от неосложненной инфекции наличием угрожающей жизни органной дисфункции вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию.

Основное преимущество этих новых определений связано с упрощением номенклатуры, которая заменила «тяжелый сепсис» на «сепсис», что позволяет различать пациентов с неосложненной инфекцией и критически больных пациентов с высоким риском смерти. Хотя синдром системной воспалительной реакции больше не требуется для определения сепсиса, он по-прежнему актуален как инструмент скрининга для инфицированных пациентов с подозрением на сепсис.

Все приведенные данные касались взрослого населения. А что же дети? В 2005 г. была проведена Международная согласительная конференция по сепсису в педиатрической практике (IPSCC) [8]. На ней были приняты новые определения сепсиса у детей, которые во многом сходны с Сепсис-1 у взрослых.

Согласно IPSCC сепсис определяется наличием двух или более признаков синдрома системной воспалительной реакции при подтверждении или подозрении на инфекцию. Тяжелый сепсис у детей характеризуется наличием сепсиса и сердечно-сосудистой или респираторной дисфункции либо двух или более органных дисфункций (неврологическая, печеночная, гематологическая, почечная). Септический шок определяется как сепсис с сердечно-сосудистой дисфункцией: наличие гипотензии или необходимости введения вазоактивных препаратов для поддержания систолического артериального давления в нормальном возрастном диапазоне или как минимум два критерия гипоперфузии – необъяснимый метаболический ацидоз, гиперлактатемия (лактат > 2 ммоль/л), олигурия, длительное заполнение капилляров и градиент между центральной и периферической температурой $> 3^\circ$ C, несмотря на введение изотонического внутривенного болюса за 1 ч. При этом, в отличие от критериев Сепсис-1, критерии IPSCC были в первую очередь предназна-

чены для исследовательских целей. Тем не менее, определения IPSCC использованы в повседневной клинической практике по всему миру.

Определениям сепсиса согласно дефинициям IPSCC в нашей стране придерживаются в основном анестезиологи-реаниматологи. Это вносит существенные разногласия как при постановке диагноза и организации интенсивной терапии, особенно у нехирургических пациентов, так и в случае патологоанатомического исследования. Следует отметить, что приемлемость данной терминологии для российских педиатрических ОПИТ была подтверждена в многоцентровом исследовании.

Необходимо подчеркнуть, что в данном обзоре мы не рассматриваем сепсис у новорожденных, в вопросах которого проблем с дефинициями существенно больше. Известно, что дети – это не маленькие взрослые, а новорожденные – это не маленькие дети. Что касается сепсиса, то у новорожденных с септическим шоком выявлено снижение экспрессии генов, представляющих ключевые пути врожденного и адаптивного иммунитета, в отличие от позитивного транскриптомного ответа в более старших возрастных группах. У новорожденных отмечается снижение уровня критического распознавания воспаления и путей передачи сигналов по сравнению со всеми другими возрастными группами, тогда как у взрослых наблюдается снижение чувствительности к патогенам воспаления и функции миелоидных клеток по сравнению с детьми [9]. Авторы указанного исследования считают, что эти данные могут помочь объяснить увеличение связанных с сепсисом случаев органной недостаточности и смертельных исходов среди новорожденных и взрослых.

Кроме того, существенные возрастные расхождения в патофизиологии и течении сепсиса у новорожденных в сравнении с детьми и взрослыми могут быть связаны с различиями по уровню растворимых молекул адгезии. Отметим, что недоношенные новорожденные (< 37 нед гестации) были исключены из педиатрических определений консенсуса IPSCC.

Итак, термин «сепсис» – это универсальное определение, представляющее сочетание расстройств, которые манифестируют по-разному и имеют различные риски исхода в зависимости от возраста. Однако терминология и интенсивная терапия сепсиса у детей находится вне рекомендаций Сепсис-3. Причинами этого служат более низкая летальность при сепсисе (у взрослых 20–40%, у детей не более 10%), а также то, что шкала SOFA не адаптирована для оценки состояния у детей. Между тем, если в основе лежит не зависящий от возраста единый патобиологический процесс, определения Сепсис-3 следует применять как к взрослым, так и к детям. Но новые критерии должны быть подтверждены у детей. При этом возраст, безусловно, меняет клинические проявления сепсиса [10].

Ключевые особенности, которые лежат в основе консенсуса Сепсис-3, связаны с отличием сепсиса от неинфекционных заболеваний и инфекций, которые не угрожают жизни пациента. Как и у взрослых больных, исследования в детской популяции показали, что критерии синдрома системной воспалительной реакции встречаются у 90% детей, поступающих с фебрильной температурой, из которых лишь 5% нуждаются в переводе в ОРИТ, а более двух критериев отмечено у 81,8% детей, поступающих с инфекцией [11].

Касаясь роли позитивной гемокультуры, которая до сих пор многими педиатрами считается обязательной для постановки диагноза «сепсис», следует отметить, что большое когортное исследование кровотока у детей с инфекцией показало, что летальность при бактериемии и синдроме системной воспалительной реакции без признаков органной дисфункции составляла 1%, а при наличии органной дисфункции — 17% [12]. Следовательно, отказ от критериев синдрома системной воспалительной реакции и переход на оценку органной дисфункции намного увеличивает специфичность и чувствительность распознавания сепсиса как у взрослых, так и у детей. Замечательный аргумент приведен в недавней статье, посвященной сепсису в педиатрической практике [10]: «Любой педиатр или даже родитель ребенка знает, что синдром системной воспалительной реакции неспецифичен для тяжелой инфекции; в раннем детстве синдром системной воспалительной реакции может наблюдаться несколько раз в год практически у каждого ребенка в течение первых лет жизни, и связан он с неосложненными вирусными и бактериальными инфекциями».

Результаты ряда проведенных в последние годы исследований убедительно продемонстрировали, что дисфункция органов, а не синдром системной воспалительной реакции — ключевой элемент, определяющий риск неблагоприятного исхода в когорте детей с инфекцией [13]. Следовательно, отказ от критериев синдрома системной воспалительной реакции и переход на оценку органной дисфункции намного увеличивает специфичность и чувствительность распознавания сепсиса у детей.

Таким образом, определения сепсиса у детей, предложенные в 2005 г., имеют ограничения и не позволили решить проблемы, связанные с диагностикой сепсиса, поэтому специалисты во всем мире согласны с тем, что срочно необходимо новое определение сепсиса у детей, которое может применяться в любой больнице [11]. Что касается эпидемиологии сепсиса у детей, то его распространенность варьирует в зависимости от используемых критериев диагностики, используемой методологии, клинико-демографической характеристики изучаемого населения страны или региона, уровня социально-экономического развития и здравоохранения [14]. Сепсис

и септический шок считаются основной причиной смерти от инфекции в детском возрасте [10, 15]. При этом распространенность сепсиса у детей варьирует до 7 раз (!) в зависимости от тактики, используемой для выявления заболевания [16]. Это еще раз свидетельствует о необходимости принятия единых критериев.

В США ежегодно фиксируются 75 тыс. случаев сепсиса у детей, а летальность при тяжелом сепсисе составляет 21% [17]. Важно отметить, что почти 25% детей, выживших после сепсиса, имели клинически значимое ухудшение качества жизни, связанное со здоровьем — один ребенок из трех выживших был выписан с инвалидностью, 24% ранее здоровых детей выписались с какой-либо формой инвалидности [18].

В большом международном многоцентровом исследовании SPROUT [17], опубликованном в 2015 г., оценивали распространенность и смертность при тяжелом сепсисе у 6925 детей в 128 педиатрических ОРИТ из 26 стран. Исследование проводилось с июня 2013 г. по март 2014 г. Авторы сообщили о высокой распространенности сепсиса в педиатрических ОРИТ — 8,2%. Кроме того, наблюдали широкий разброс распространенности тяжелого сепсиса среди детей на разных континентах, начиная с 6,2% в Европе до 23,1% в Африке ($p < 0,001$). Госпитальная смертность составила 25%. Удивительно, что авторы не нашли различий по смертности в педиатрических ОРИТ при сравнении экономически развитых и развивающихся стран (23 и 29% соответственно; $p = 0,23$). В целом было показано, что в отделении на 16 коек и более в педиатрическом ОРИТ скорее всего должен находиться ребенок с сепсисом. При этом использование диагностических критериев IPSCC не были применимы у 30% детей с клиническим диагнозом «сепсис» в таком отделении, а у 50% пациентов с тяжелым сепсисом по IPSCC диагноз в ОРИТ не был подтвержден.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе эпидемиологии сепсиса [19] заболеваемость у детей составляла 48 случаев, а тяжелого сепсиса — 22 случая на 100 тыс. человек в год. В целом авторы определили заболеваемость 1,2 млн случаев сепсиса у детей в год. Смертность детей при тяжелом сепсисе колебалась от 9 до 20%. Существенно, что в этот систематический обзор не были включены исследования из стран с низким уровнем дохода, где заболеваемость и смертность от сепсиса у детей, вероятно, выше.

В целях включения детей с сепсисом в идеологию Сепсис-3 в последние 3 года проведены исследования по использованию различных педиатрических шкал для оценки органной дисфункции. Так, у детей с предполагаемой инфекцией при поступлении в педиатрическое ОРИТ шкала PELOD-2 демонстрирует высокую предиктивность летальности и, как считают авторы [20], может использоваться в качестве диагностического критерия сепсиса

у детей. Эта шкала сопоставима со шкалой SOFA и является перспективной для оценки состояния у детей с сепсисом.

Большое многоцентровое исследование у детей в педиатрических ОРИТ было проведено в Австралии и Новой Зеландии в 2012–2015 гг. [13]. Из 42 523 наблюдавшихся детей у 1697 был выявлен сепсис или септический шок. Летальность составила 8,5%, причем 50,7% больных умерли в первые 48 ч. Авторы выявили превосходную прогностическую точность педиатрической шкалы SOFA (pSOFA) и PELOD-2 по сравнению с синдромом системной воспалительной реакции, который не имел специфичности для идентификации детей с инфекцией и высоким риском смерти. В аналогичном исследовании T.J. Matics и соавт. [21] при валидации шкал для выявления сепсиса у детей в свете дефиниций Сепсис-3 у почти 9 тыс. детей в ОРИТ также показали отличную предиктивную способность шкал PELOD-2 и pSOFA. При этом точка отсечения pSOFA по летальности составила 8 баллов и более. Было установлено, что летальность при сепсисе и септическом шоке у детей не была связана с днем появления органной дисфункции, а повышалась поэтапно с увеличением максимального числа дисфункций органов [17].

Несколько исследований, проведенных в экономически развитых и развивающихся странах, показали, что смертность от септического шока у детей обусловлена отсроченной диагностикой, лечением и несоблюдением руководящих протоколов. Это связано с неспособностью распознать сепсис и незнанием предупреждающих признаков и рекомендаций по терапии. К сожалению, до настоящего времени ряд клиницистов поддерживают концепцию, согласно которой не существует надежных диагностических критериев сепсиса и диагноз устанавливается на основании совокупности клинико-лабораторных данных с учетом того, что сепсис – это динамический процесс, развивающийся по непрогнозируемому сценарию.

Что значит распознать сепсис? Это значит установить, что именно инфекция стала причиной органной дисфункции, следовательно, необходимо выявить наличие инфекции и важные признаки органной дисфункции. А так как синдром органной дисфункции, ассоциированной с сепсисом, служит ведущей причиной летальности при сепсисе у детей, ключевыми элементами становятся ранняя диагностика сепсиса и соответствующая интенсивная терапия.

Большую роль в диагностике сепсиса и его осложнений играет определение концентрации ряда биомаркеров. Среди биомаркеров сепсиса наиболее распространен у нас в стране и за рубежом С-реактивный белок и прокальцитонин. Было показано, что увеличение этих показателей в крови коррелирует с тяжестью заболевания как ранний маркер сеп-

сиса, а мониторинг последовательных определений С-реактивного белка, особенно прокальцитонина, повышает диагностическую надежность и может помочь для оценки адекватности терапии [22]. При септическом шоке у детей имелись статистически значимые корреляция между уровнем прокальцитонина и PELOD-2 на 3-й день и различия на 2-й и 3-й дни между выжившими и умершими; следовательно, повышение концентрации прокальцитонина в крови коррелирует с тяжестью заболевания как ранний маркер сепсиса [20]. Кроме того, этот показатель может быть полезен в качестве маркера эффективности выбранной антибактериальной терапии, адекватное применение которой в таком случае потенциально снижает смертность.

Другим важнейшим маркером признано содержание лактата в крови. У детей с септическим шоком повышение начального уровня лактата коррелирует с увеличением летальности, а его последующее снижение – со снижением летальности [23].

Дальнейшая эволюция диагностики сепсиса, очевидно, связана с полногеномным секвенированием, изучением микробиома и метагеномным секвенированием, технологиями быстрого изучения иммунного ответа. В настоящее время данный подход оформился как персонализированная медицина.

В последние годы среди анестезиологов-реаниматологов изменилось определение шока. Шок – это состояние, характеризующееся дисбалансом доставки кислорода и его потребления тканями, приводящее к тканевой гипоксии. Следовательно, шок – это не обязательно проблема гиповолемии, сердечного выброса или артериального давления, но всегда проблема неадекватности тканевой оксигенации.

Идеально септический шок у детей должен быть диагностирован по клиническим признакам: подозрение на инфекцию с гипо- или гипертермией; изменения ментального статуса; периферическая вазодилатация (теплый шок) или вазоконстрикция (холодный шок) – капиллярное заполнение >2 с, олигурия, причем гипотензия не является необходимой для клинической диагностики септического шока [15]. Однако деление шока на теплый и холодный чревато ошибками: у 66% детей, у которых опытные клиницисты диагностировали «холодный шок», при инвазивном мониторинге выявляли вазодилатацию. Клиническая классификация шока на холодный и теплый ненадежна. Тяжесть заболевания у отдельного больного ребенка не позволяет различить переходы от сепсиса к септическому шоку, и различия между сепсисом и септическим шоком могут быть искусственными. Очевидно, нужно не разделение шока на «холодный» и «теплый», а гемодинамическая определенность и адекватный мониторинг кислородного транспорта.

Не касаясь вопросов интенсивной терапии сепсиса у детей, надо отметить, что основными направ-

лениями увеличения выживаемости являются раннее распознавание сепсиса, забор крови для бактериологического исследования до назначения антибиотика, внутривенное введение антибиотика в первые 3 ч, поддержание адекватной гемодинамики с помощью внутривенной инфузии и вазоактивных препаратов, органная терапия [7, 15]. При этом по каждому из направлений имеется множество противоречивых суждений.

Заключение

Исследования в различных странах показали, что смертность от септического шока остается высокой и связана с задержкой диагностики, поздним началом лечения и несоблюдением руководящих принципов терапии, поэтому профилактика, образование и организация оказания квалифицированной помощи — ключевые направления для снижения летальности при сепсисе у детей. Критическим фактором являются ограниченность знаний врачей в диагностике и лечении сепсиса, низкое качество

образования и подготовки медицинских работников, которые оказывают помощь детям с сепсисом.

Лечение детей по протоколам приводит к быстрому разрешению органной дисфункции. Мы считаем необходимым внедрение в педиатрические ОРИТ России локальных протоколов, которые не только улучшат качество диагностики и лечения, но и защитят пациентов от использования излишних методов интенсивной терапии с недоказанной эффективностью. Кроме того, для достижения реальных успехов в ранней диагностике сепсиса и снижении летальности от него в настоящее время крайне важен согласованный и мультидисциплинарный подход к определению терминологии этого патологического состояния. Хотя дети с сепсисом находятся, как правило, в педиатрических ОРИТ, крайне необходимо, чтобы педиатры понимали и знали современную концепцию сепсиса у детей.

С русскоязычным вариантом шкал для верификации сепсиса и септического шока PELOD-2и pSOFA можно ознакомиться в нашей статье [24].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644–1655.
- Vincent J.L., Martin G., Levy M. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical Care* 2016; 20(1): 210. DOI 10.1186/s13054-016-1389
- Sprung C.L., Sakr Y., Vincent J.L., Le Gall J.R., Reinhart K., Ranieri V.M. et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32: 421–427. DOI: 10.1007/s00134-005-0039-8
- Dulhunty J.M., Lipman J., Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med* 2008; 34(9): 1654–1661. DOI: 10.1007/s00134-008-1160-2.2008;34:1654–61
- Churpek M.M., Zdravcevic F.J., Winslow C., Howell M.D., Edelson D.P. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 958–964. DOI: 10.1164/rccm.201502-0275OC
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287
- Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(01): 2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
- Raymond S.L., Lopez M.C., Baker H.V., Larson S.D., Efron P.A., Sweeney T.E. et al. Unique transcriptomic re-
sponse to sepsis is observed among patients of different age groups. *PLoS ONE* 2017; 12(9): e0184159. DOI: 10.1371/journal.pone.0184159
- de Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care* 2019; 8(1): 3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634
- Scott H.F., Deakynne S.J., Woods J.M., Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 381–389. DOI: 10.1111/acem.12610
- Agyeman P.K., Schlapbach L.J., Giannoni E., Stocker M., Posfay-Barbe K., Heininger U. et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 124–133. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X
- Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Int Care Med* 2018; 44: 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8
- Schlapbach L. J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
- Davis A.L.; Carcillo J.A., Aneja R.K., Deymann A.J., Lin J.C., Nguyen T.C. et al. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45: 1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425
- Balamuth F., Weiss S.L., Neuman M.I., Scott H., Brady P.W., Paul R. et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(09): 798–805. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000225
- Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., Wheeler D., Jaramillo-Bustamante J.C., Salloo A. et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study.

- Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(10): 1147–115. DOI: 10.1164 / rccm.201412-2323OC
18. Killien E.Y., Farris R.W.D., Watson R.S., Dervan L.A., Zimmerman J.J. Health-Related Quality of Life Among Survivors of Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 501–509. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001886
 19. Boeddha N., Schlapbach N., Driessen G., Herberg J., Rivero-Calle I., Cebey-López M. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Critical Care* 2018; 22: 143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7
 20. Leclerc F., Duhamel A., Deken V., Grandbastien B., Leteurtre S., Biarent D. et al. Can the pediatric logistic organ dysfunction-2 score on day 1 be used in clinical criteria for sepsis in children? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 758–763. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001182
 21. Matics T.J., Pinto N.P., Sanchez-Pinto L.N. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999
 22. Dewi R., Somasetia D.H., Risan N.A. Procalcitonin, C-Reactive Protein and its Correlation with Severity Based on Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) Score in Pediatric Sepsis. *Am J Epidemiol Infect Dis* 2016; 4(3): 64–67. DOI: 10.12691/ajeid-4-3-3
 23. Scott H.F., Brou L., Deakynne S.J., Kempe A., Fairclough D.L., Bajaj L. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr* 2017; 171(3): 249–255. DOI: 10.1001 / jamapediatrics.2017.1598
 24. Лекманов А.У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2018; 15(4): 60–68. [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A., Kulabuhov V.V. Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2018; 15(4): 60–68. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69

Поступила: 20.01.20

Received on: 2020.01.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Диагностика и тактика наблюдения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена в многопрофильном детском стационаре

А.К. Миронова¹, А.С. Шарыкин¹, К.В. Ватолин², М.И. Пыков², И.М. Османов²

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

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

Diagnostics and observation tactics of newborns with arteriovenous malformation of Galena vein in a multidiscipline children hospital

A.K. Mironova¹, A.S. Sharykin¹, K.V. Vatinin², M.I. Pykov², I.M. Osmanov¹

¹Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

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

Проведен анализ результатов диагностики и лечения артериовенозных мальформаций вены Галена у 6 новорожденных, наблюдавшихся в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в 2018–2019 гг. Изложены основные методы ранней и точной топической диагностики заболевания, клинические проявления в зависимости от размеров и типа мальформации, варианты лечения и их результаты в ближайшем и отдаленном периодах. Сделано заключение, что важнейшую роль при подготовке пациента к оперативному вмешательству играет мультидисциплинарный подход с участием реаниматолога, кардиолога, нейрохирурга, врача лучевой диагностики.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, очень низкая масса при рождении, артериовенозная мальформация, вена Галена, нейросонография, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, диагностика, лечение.

Для цитирования: Миронова А.К., Шарыкин А.С., Ватолин К.В., Пыков М.И., Османов И.М. Диагностика и тактика наблюдения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена в многопрофильном детском стационаре. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 138–146. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-138-146

The authors analyzed the results of diagnostics and treatment of arteriovenous malformations of the Galena vein in 6 newborns at the Bashlyaeva Children City Clinical Hospital in 2018–2019. They described the main methods of early and accurate topical diagnosis of the disease, clinical manifestations depending on the size and type of malformation, treatment options and their results in the near future and long-term perspective. The authors have concluded that a multidisciplinary approach involving a resuscitator, cardiologist, neurosurgeon and radiologist plays the most important role in preparing patient for surgery.

Key words: newborns, preterm infants, very low birth weight, arteriovenous malformation, the Galena vein, neurosonography, heart failure, pulmonary hypertension, diagnostics, treatment.

For citation: Mironova A.K., Sharykin A.S., Vatinin K.V., Pykov M.I., Osmanov I.M. Diagnostics and observation tactics of newborns with arteriovenous malformation of Galena vein in a multidiscipline children hospital. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 138–146 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-138-146

Среди врожденных пороков развития головного мозга небольшую, но важную группу составляют аномалии развития сосудов головного мозга. Некоторые из них могут быть компенсированы

и клинически бессимптомны. Другие служат причиной заболеваний и смерти в результате кровоизлияний или ишемии головного мозга [1, 2]. Наиболее частыми являются артериовенозные мальформации, в том числе варикозная трансформация вены Галена. Впервые данная патология была описана немецким ученым Штейнхилом в 1895 г. и впоследствии выяснилось, что на нее приходится 1/3 всех педиатрических сосудистых патологий и 1% всех врожденных аномалий [3]. Несмотря на то что данный порок развития достаточно редкий по сравнению с другими врожденными пороками (распространенность 1:25 тыс. новорожденных), его естественное течение крайне неблагоприятное, что требует своевременной диагностики и лечебных мероприятий.

Анатомические и функциональные характеристики патологии

Вена Галена представляет собой крупный мозговой сосуд, проходящий сверху и сзади от зрительных бугров в субарахноидальном пространстве,

© Коллектив авторов, 2020

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

Шарыкин Александр Сергеевич – д.м.н., детский кардиолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5378-7316.

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., проф., глав. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

Ватолин Константин Владимирович – д.м.н., проф. кафедры лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Пыков Михаил Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

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

известном под названием цистерны вены Галена. Она соединяется с нижним сагиттальным синусом, проходящим вдоль нижнего края серпа мозга, вместе с которым образует прямой синус [4] (рис. 1).

В настоящее время термин «аневризма вены Галена» в отечественной и зарубежной литературе не используется, поскольку аневризма представляет собой расширение артериального сосуда. Более правильно говорить о разнообразных вариантах артериовенозной мальформации или варикозной трансформации вены Галена [1, 5].

Артериовенозные мальформации образуются в результате персистенции эмбриональных сосудов в I триместре беременности и могут быть представлены «клубками» патологических сосудов различной формы и величины. При данной патологии отсутствует капиллярная сеть, что приводит к прямому шунтированию крови из артерий в вену. Так как вены дистальнее соустья не рассчитаны на большой кровоток, давление проксимальнее соустья повышается, что приводит к аневризматическим расширениям в зоне вены Галена. Для данного порока развития характерна также гипоплазия мышечных и эластических волокон среднего слоя большой вены мозга, дополнительно способствующая диффузному или ограниченному расширению вены, которое постепенно прогрессирует.

Согласно классификации А. Berenstein, основанной на ангиоструктурных отличиях, выделяют 2 типа артериовенозной мальформации вены Галена (рис. 2): 1-й тип – муральный с характерным фистулезным строением, при котором афферентные артерии напрямую открываются в просвет расширенной большой вены мозга; 2-й тип – хориоидальный с наличием патологической сосудистой сети, снабжающей церебральные артериовенозные маль-

формации, или дуральных артериовенозных фистул, дренирующихся в истинную, но расширенную вену Галена. Хориоидальный тип составляет 56–76% всех мальформаций и часто сопровождается сердечной недостаточностью [6, 7].

Р. Lasjaunias [8] дополнительно выделил 4 типа артериовенозной мальформации вены Галена, которые являются по сути промежуточными между муральным и хориоидальным и редко используются на практике.

Тип I: небольшой свищ между v. Galena и a. pericallosal (передней/задней) или мозговой артериями (передней/задней).

Тип II: множественные свищевые сообщения между v. Galena и a. talamoperforating.

Тип III: смешанный вариант I и II типов.

Тип IV: паренхиматозные артериовенозные мальформации с дренажом в v. Galena.

В настоящей работе на примере ряда клинических случаев продемонстрированы сложности и возможности ранней диагностики артериовенозной мальформации вены Галена у новорожденных и необходимость мультидисциплинарного подхода у данной группы пациентов.

Характеристика детей и методы исследования

В отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) многопрофильной детской больницы «ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» за 2018–2019 гг. поступили 6 новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена. У 4 детей артериовенозная мальформация вены Галена была предположена при плановом пренатальном скрининге: в одном случае во II триместре (22 нед беременности), в 3 случаях – в III триместре (с 30-й по 34-ю неделю). Из них 3 родились путем планового

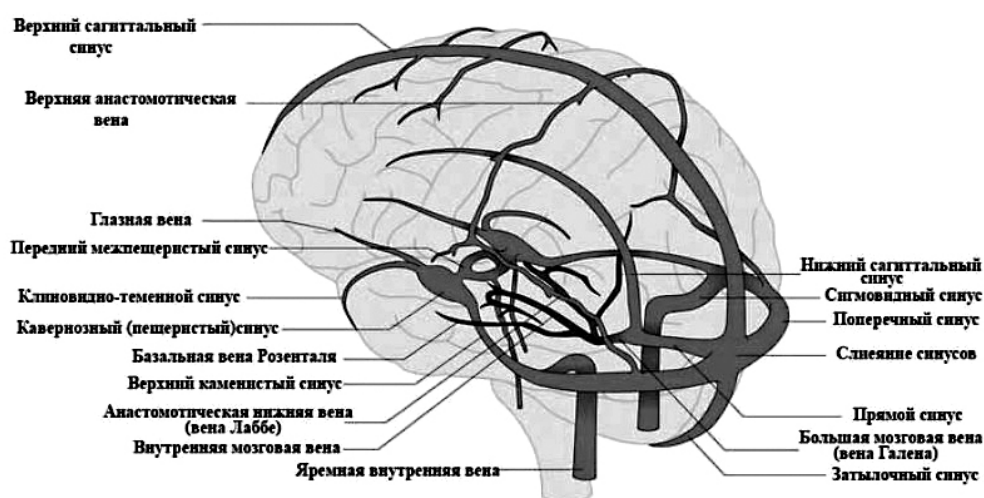


Рис. 1. Схема венозных сосудов головного мозга (приводится в адаптированном варианте по Р.Д. Синельникову и др., 2019 [4]).

Fig. 1. A diagram of the venous vessels of the brain (given in an adapted version by R.D. Sinelnikov et al., 2019 [4]).

оперативного родоразрешения, 1 – в самостоятельных родах. Еще в одном случае были самостоятельные роды без пренатального диагноза артериовенозной мальформации, а в другом – экстренное кесарево сечение на 29-й неделе гестации, ребенок имел очень низкую массу тела при рождении – 1325 г. Последние 2 новорожденных поступили в ОРИТН с направляющими диагнозами: «аспирация мекониальными водами» и «недоношенность».

Ультразвуковые исследования выполняли на аппарате General Electric Logic S8. Рентгеновскую компьютерную томографию с болюсным контрастированием сосудистого русла проводили на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе AQUILION CXL («Toshiba», Япония).

Балльную оценку состояния детей с точки зрения показаний к оперативному вмешательству выполняли по шкале Vicêtre score [8], основанной на оценке функции сердца, легких, ЦНС, почек и печени (табл. 1). Максимальная оценка по данной шкале составляет 21 балл. При оценке ≤ 8 баллов от оперативного вмешательства следует воздержаться. При 8–12 баллах неврологический прогноз может быть хорошим, но имеется рефрактерная сердечная недостаточность и необходима эмболизация сосудов мальформации. При 13–21 баллах возможно отложить эмболизацию до 3–5 мес, так как в периоде новорожденности больше технических осложнений (меньше размеры и тоньше сосуды, нестабильный гемодинамический статус).

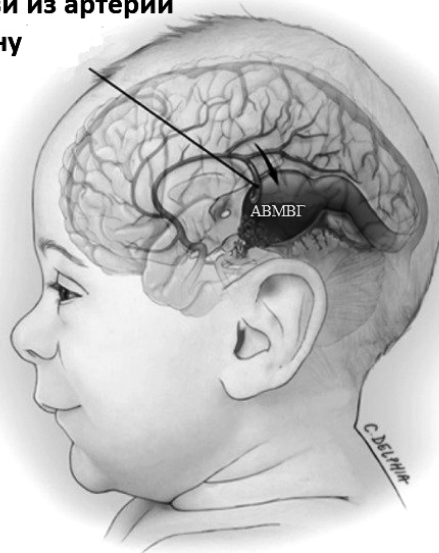
Результаты

Результаты клинического и инструментальных обследований приведены в табл. 2. У всех детей имелись функционирующие фетальные коммуникации и сердечная недостаточность разной степени выраженности. В 5 наблюдениях выявлены симптомы высокой легочной гипертензии (давление в правом желудочке 58–92 мм рт.ст.). В 2 случаях диагностирована коарктация аорты. Однако имеющиеся пороки сердца не соответствовали тяжести нарушения кровообращения.

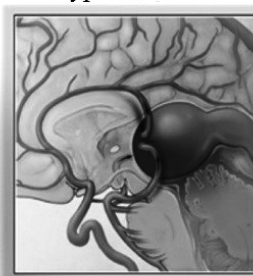
При нейросонографии во всех случаях выявлены признаки артериовенозной мальформации вены Галена, наличием которой могла быть объяснена тяжесть состояния пациентов. У 2 пациентов артериовенозная мальформация была муральной, а у 4 – хориоидального типа (рис. 3). В последних наблюдениях сердечная недостаточность была более выраженной и требовала неотложной интенсивной терапии. В 5 случаях диагноз был дополнительно подтвержден с помощью рентгеновской спиральной компьютерной томографии (рис. 4, 5).

У 2 пациентов выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния, у одного – признаки развивающейся окклюзионной гидроцефалии. Однако при ультразвуковых исследованиях в динамике отсутствовала тенденция к увеличению размеров боковых желудочков мозга. Еще у одного пациента при ультразвуковом исследовании головного мозга в динамике наблюдалось значительное увеличение скоростных показате-

Прямое шунтирование крови из артерий в вену



Муральный тип



Хориоидальный тип



Рис. 2. Типы артериовенозной мальформации вены Галена (ABMBГ; приводится в адаптированном варианте [6]).

Fig. 2. Types of arteriovenous malformation of the Galena vein (ABMBГ; given in the adapted version [6]).

телей по венозным сосудам, шунтирующим потокам по передней мозговой артерии и средней мозговой артерии, расширение вены Галена с линейной скоростью кровотока до 90 см/с, что коррелировало с тяжестью сердечной недостаточности.

В соответствии с классификацией Bicêtre score 4 детей нуждались в неотложном оперативном вмешательстве, 1 – в отложенном, а еще у 1 был крайне неблагоприятный непосредственный прогноз.

Терапия сердечной недостаточности и ведение новорожденных осуществляли по общепринятым стандартам. В 2 случаях была использована также терапия легочной гипертензии неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов бозентаном. Результаты данной терапии подробно представлены в соответствующем сообщении [9].

Один ребенок, поступивший в крайне тяжелом состоянии с развивающейся полиорганной недоста-

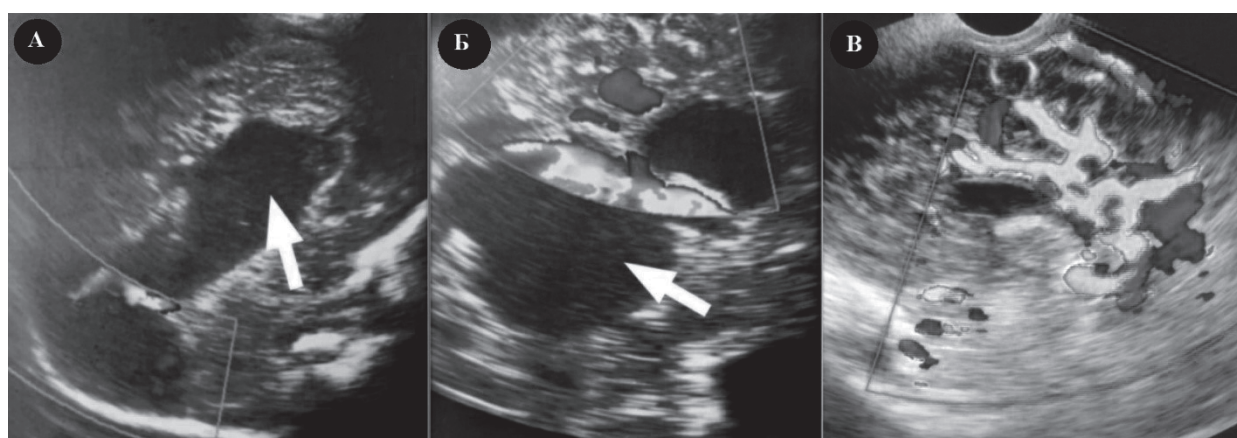


Рис. 3. Нейросонограммы пациента М. (собственные данные).

Сагиттальная (А) и парасагиттальные (Б) плоскости сканирования в В-режиме. Крупная кистовидная структура веретенообразной формы (хориоидальный тип) анэхогенного характера размером 47×21×26 мм кзади от III желудочка (указана стрелками); при цветовом доплеровском картировании – турбулентный артериовенозный кровоток с максимальной скоростью до 49 см/с (В).

Fig. 3. Neurosonograms of the patient M. (own data). Sagittal (A) and parasagittal (Б) scanning planes in B-mode (A, Б). A large cyst-like structure of a fusiform shape (choroidal type) of anechoic character with a size of 47×21×26 mm posteriorly from the III ventricles (indicated by arrows); in color Doppler mapping – turbulent arterio-venous blood flow with a maximum speed of up to 49 cm/s (B).

Таблица 1. Оценка состояния новорожденных в баллах (Bic tre score [8] с изменениями)

Table 1. Assessment in points of the state of newborns (Bic tre score [8] with changes)

Оценка, баллы	Функция сердца	Функция мозга	Функция дыхания	Функция печени	Функция почек
5	Нормальная	Нормальная	Нормальная	–	–
4	Перегрузка, не требующая терапии	Субклинические изолированные отклонения на ЭЭГ	Тахипноэ, ребенок способен сосать из бутылочки	–	–
3	СН, стабилизирующаяся медикаментозно	Не судорожные периодические неврологические симптомы	Тахипноэ, ребенок не способен сосать из бутылочки	Нет гепатомегалии, нормальная функция печени	Нормальная
2	СН, не стабилизирующаяся медикаментозно	Редкие судорожные приступы	Вспомогательная вентиляция с нормальной сатурацией при FiO ₂ <25%	Гепатомегалия, нормальная функция печени	Транзиторная анурия
1	Необходимость ИВЛ	Повторные судорожные приступы	Вспомогательная вентиляция с нормальной сатурацией при FiO ₂ >25%	Умеренная или транзиторная печеночная недостаточность	Нестабильный диурез на фоне терапии
0	СН, резистентная к терапии	Стойкие неврологические симптомы	Вспомогательная вентиляция, десатурация	Нарушения коагуляции, повышенный уровень ферментов	Анурия

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; FiO₂ – фракционное содержание кислорода во вдыхаемой смеси.

точностью, умер на 26-е сутки от массивного внутрижелудочкового кровоизлияния с полной тампонадой левого бокового желудочка. Остальные 5 детей после стабилизации состояния направлены на оперативные вмешательства; у 2 предварительно устранена коарктация аорты. Четверым детям в разные сроки выполнена эндоваскулярная частичная окклюзия афферентного сосуда, в том числе ребенку с очень низкой массой тела при рождении. Еще в одном случае результат нейрохирургического вмешательства остался неизвестен.

Обсуждение

Гемодинамические последствия артериовенозной мальформации вены Галена заключаются в значительном сбросе крови, миновавшей капилляры, в венозное русло и большом объеме возврате

к сердцу, а также в нарушениях формирования внутричерепного дренажа крови. В силу особенностей кровообращения плода (низкое сопротивление плаценты) поток крови из аорты через мозг усилен незначительно и в основном направляется в другие сосуды большого круга кровообращения. Однако ситуация кардинально меняется сразу после рождения. Возрастает кровоток через мозговые сосуды с резким увеличением венозного возврата к сердцу и развитием сердечной недостаточности с высоким выбросом (63,2% случаев). Несмотря на большой выброс правого желудочка, формируется синдром низкого выброса левого желудочка, который связан с обкрадыванием системного кровотока (рис. 6).

В 5 из 6 наших наблюдений основная симптоматика после рождения характеризовалась быстрым развитием сердечной недостаточности до степени 2Б.

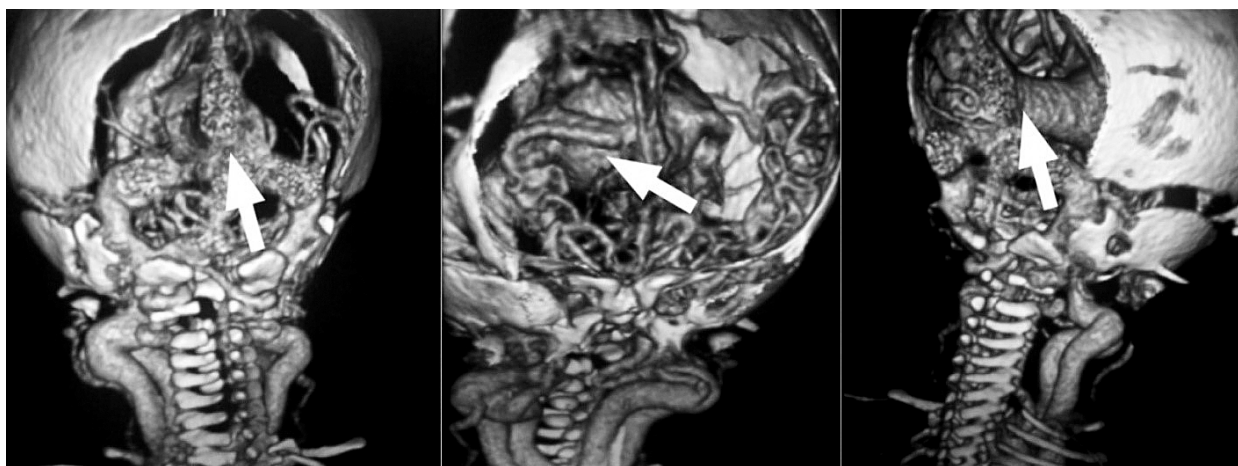


Рис. 4. Рентгеновские мультиспиральные компьютерные томограммы пациента М.; 3D-реконструкции: артериовенозная мальформация вены Галена (хориоидальный тип) указана стрелками (собственные данные).

Fig. 4. Computer tomogram of patient M.; 3D reconstructions: arteriovenous malformation of the Galena vein (choroidal type) indicated by arrows (own data).

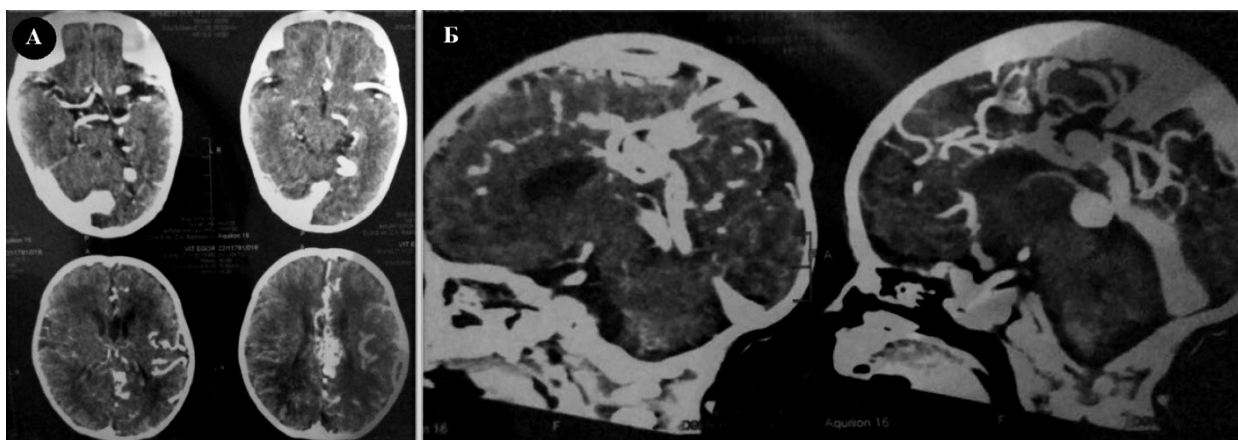


Рис. 5. Рентгеновские мультиспиральные компьютерные томограммы пациентки В. с контрастным усилением сосудистого русла; MPR-реконструкции.

А – аксиальные проекции; Б – сагиттальные проекции; определяются расширенные аномально расположенные сосуды, в том числе варикозно-трансформированная вена Галена, муральный тип (собственные данные).

Fig. 5. Computer tomograms of patient V. with contrast enhancement of the vascular bed; MPR-reconstruction.

А – axial projections; Б – sagittal projections; expanded abnormally located vessels are identified, including the varicose-transformed Galena vein, mural type (own data).

Таблица 2. Характеристики наблюдавшихся пациентов с артериовенозной мальформацией вены Галена
Table 2. Characteristics observed in patients with arteriovenous malformations of the Galena vein

Пациент	Возраст, дни	Симптомы при поступлении	Пренатальная диагностика АВМВГ, нед	Нейросонография	ЭхоКГ	МРТ, РСКТ	Виссёте score [8]	Операции, терапия ЛГ	Исход
1. Л.	2	СН 2Б – 3 стадии; ВЛГ, пневмония, НЭК, склерема	31–32	АВМВГ (хориоидальный тип); ВЖК	ДМПП (8,7 мм), ОАП (2,2 мм); перекрестный сброс. СДЛА 68 мм рт.ст.	–	<8	Терапия бозен-таном	См. на 6 с. (ВЖК с полной тампонадой левого бокового желудочка)
2. М.	1	Окклюзионная гидроцефалия; СН 2А	32–33	АВМВГ (хориоидальный тип); дисплазия мозолистого тела; дилатация боковых желудочков (внутренняя гидроцефалия окклюзионного генеза)	ООО (6 мм), ОАП (4 мм), КА (ГСД 30 мм рт.ст.); СДЛА 55→77 мм рт.ст.	5-е сутки: АВМВГ, внутренняя гидроцефалия окклюзионного генеза	17	1,5 мес – устранение КА; ЭЧОАС АВМВГ	Успешный
3. В.	2	СН 2Б; пневмония, ВЛГ	–	Множественные АВМ+АВМВГ (хориоидальный тип)	ООО (4 мм), ОАП (1,5 мм); СДЛА 3 5 мм рт.ст.	3-и сутки: АВМВГ	11	2 мес – ЭЧОАС АВМВГ	Неизвестно
4. Т.	1	С 3-х суток – СН 2А	26 нед.	АВМВГ (муральный тип)	ООО (4 мм) ОАП (5 мм), перекрестный сброс; СДЛА 58 мм рт.ст.	2-е сутки: АВМВГ	11	7 сут – операция катетерного закрытия ОАП; 2 мес – ЭЧОАС АВМВГ	Успешный. В 1 год по результатам НСГ – дилатация боковых и III желудочков; АВМВГ без отрицательной динамики
5. Р.	2	Недоношенность 29 нед. Пневмония. ВЖК 2-й степени; СН 2А	–	АВМВГ (муральный тип) гипоксически-ишемические изменения головного мозга на фоне структурной незрелости. ВЖК 2-й степени	ООО (5 мм), ОАП (1,5 мм), КА (ГСД 34 мм рт.ст.). ВЛГ	14-е сутки: АВМВГ; ВЖК 2	12	Устранение КА; 4 мес – ЭЧОАС АВМВГ	Успешный
6. Д.	10	СН 2Б; ВЛГ; ДН	30–31	Множественные АВМ+АВМВГ (хориоидальный тип)	ООО 6 мм, ОАП 3 мм; СДЛА=92 мм рт.ст.	8-е сутки: АВМВГ	12	Терапия бозен-таном. 2 мес – ЭЧОАС АВМВГ	Успешный

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ВЛГ – высокая легочная гипертензия; ГСД – градиент систолического давления; АВМ – артериовенозная мальформация; АВМВГ – артериовенозная мальформация вены Галена; ДН – дыхательная недостаточность; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ООО – открытое овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток; КА – коарктация аорты; ЭЧОАС – эндоваскулярная частичная окклюзия афферентного сосуда; НЭК – некротизирующий энтероколит; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; РСКТ – рентгеновская спиральная компьютерная томография.

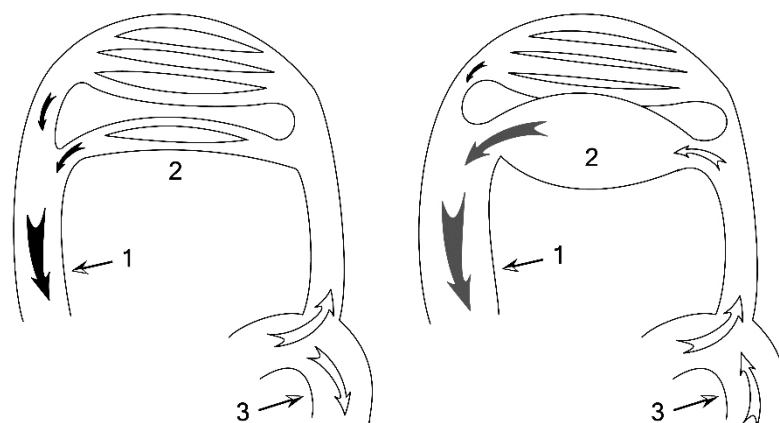


Рис. 6. Схема кровообращения головного мозга в норме (А) и при артериовенозной мальформации вены Галена (Б).

А – артериальная кровь проходит через капиллярное русло головного мозга перед впадением в вены; Б – часть артериальной крови поступает под высоким давлением через аномальные коммуникации непосредственно в верхнюю полую вену, создавая перегрузку объемом правых отделов сердца: в диастолу происходит обкрадывание кровотока в нисходящей аорте, который частично направляется в сосуды головного мозга, имеющие низкое сопротивление. 1 – верхняя полая вена, 2 – вена Галена, 3 – направление кровотока в нисходящей аорте, белые стрелки – артериальная кровь, черные – венозная кровь, серые – смешанная кровь (собственные данные).

Fig. 6. The scheme of blood circulation of the brain in normal (A) and arteriovenous malformation of the Galena vein (B).

А – arterial blood passes through the capillary channel of the brain before flowing into the veins; Б – part of the arterial blood flows under high pressure through abnormal communications directly into the upper Vena cava, creating a volume overload of the right parts of the heart. In diastole, the blood flow in the descending aorta is stolen, which is partially directed to the vessels of the brain that have low resistance. 1 – the superior Vena cava, 2 – the Galena vein, 3 – the direction of blood flow in the descending aorta, white arrows – arterial blood, black – venous blood, gray – mixed blood (own data).

Такое течение отмечено у детей с высокоскоростным кровотоком в артериовенозной мальформации (хориоидальный тип). В подобных случаях регулярная доплерометрия сосудов головного мозга может дополнить оценку эффективности кардиологической терапии.

В ряде случаев в качестве причины гипертрофии правого желудочка и сердечной недостаточности у новорожденного может быть предположена коарктация аорты или персистирующая легочная гипертензия [10, 11]. В 2 наших наблюдениях коарктация аорты была подтверждена, но имелась также высокая легочная гипертензия, что потребовало выявления возможных других причин. Основной конкурирующий диагноз – персистирующая легочная гипертензия новорожденных, которая характеризуется такой же клинической картиной, как и артериовенозная мальформация вены Галена: повышенное сопротивление легочных сосудов, право-левый шунт через открытое овальное окно и открытый артериальный проток, артериальная гипоксемия. Правильный дифференциальный диагноз возможен только при квалифицированном нейросонографическом исследовании.

Неврологическая симптоматика включает гидроцефалию (27% случаев), судороги (11,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния (8,2%), повреждения паренхимы головного мозга геморрагического и ишемического генеза [12]. Однако для периода новорожденности все же характерна сердечная недостаточность, а гидроцефальный синдром (в результате окклюзии

водопровода мозга и нарушения резорбции ликвора) и очаговая неврологическая симптоматика начинают превалировать позже. В более старшем возрасте возможно нарушение психомоторного развития детей [13].

Наши наблюдения и данные литературы [13–15] показывают, что при соблюдении планового обследования плода акушерами артериовенозные мальформации головного мозга можно обнаружить уже пренатально (обычно начиная с III триместра беременности), особенно при использовании магнитно-резонансной томографии таза матери. Это позволяет планировать роды и послеродовое наблюдение в специализированных учреждениях.

У новорожденного начальным методом диагностики служит чрезрентгеновское ультразвуковое исследование. Оно позволяет без особых затруднений поставить диагноз артериовенозной мальформации сосудов головного мозга с определением типа аномалии. Получаемая картина зависит от варианта порока. При нейросонографии в корональной и сагиттальных плоскостях сканирования для мурального типа мальформации характерно крупное анэхогенное образование округлой формы с четкими ровными контурами позади III желудочка и с турбулентным кровотоком. Данное образование может отснять III желудочек кпереди. В отдельных случаях при больших размерах патологической сосудистой структуры возможно сдавление III желудочка, пластинки четверохолмия или сильвиева водопровода, в результате чего возникают признаки окклюзионной гидроцефалии [2].

При хориоидальном типе позади III желудочка отмечается веретенообразное расширение вены Галена с множественными атипично расположенными сосудами, представляющими собой артериовенозные шунты, приходящие от различных артериальных бассейнов головного мозга.

В режиме цветового доплеровского картирования в артериовенозной мальформации вены Галена определяется турбулентный кровоток смешанного характера (артериовенозный), при этом в приводящих артериях отмечается высокая скорость кровотока со сниженными показателями периферического сопротивления. Наличие множественных артериовенозных шунтов сочетается с перегрузкой правых отделов сердца и развитием легочной гипертензии. Варианты без тяжелых гемодинамических нарушений встречаются редко.

Окончательная верификация мальформации с детальной визуализацией ангиоархитектуры измененных сосудов возможна с помощью рентгеновской спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, что позволяет определить пути хирургической коррекции аномалии. После верификации диагноза проведение регулярных ультразвуковых исследований головного мозга также целесообразно, так как высок риск возникновения осложнений в виде внутрижелудочковых или внутричерепных кровоизлияний, нарушений мозгового кровообращения, приводящих к ишемии, внутричерепной гипертензии.

Тактика ведения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена

Первоочередная задача в ведении таких детей – стабилизация состояния, лечение угрожающей жизни сердечной недостаточности, коррекция внутричерепной гипертензии. Лечение сердечной недостаточности проводят по стандартной схеме, в первую очередь используя диуретики. Однако при персистирующей высокой легочной гипертензии целесообразно также применение неселективных антагонистов эндотелиновых рецепторов типа бозентана (траклира) [9]. Для оценки результатов кардиологической терапии ценным подспорьем может оказаться регулярная доплерометрия сосудов головного мозга. Снижение скорости кровотока в артериовенозной мальформации вены Галена служит объективным свидетельством эффективности лечения.

Так как спонтанная облитерация артериовенозной мальформации вены Галена крайне редка [7, 16], операцией выбора на современном этапе считается транскатетерная эмболизация афферентных сосудов [13]. Для успеха вмешательства важен отбор пациентов в соответствии с критериями Visétre score и выбор правильного времени для вмешательства. Оптимальный возраст 4–6 мес; хороший отдаленный неврологический результат наблюдают в среднем у 60% пациентов [12]. Цели вмешательства могут различаться в разные возрастные периоды. У новорожденных необходимо предотвратить прогрессирование сердечной недостаточности и прямого поражения головного мозга, в более старшем возрасте – прогрессирование гидроцефалии. Нередко не требуется полная эмболизация, достаточно уменьшить кровоток на 1/3 или на половину от исходного [8]. В 5 наших случаях удалось стабилизировать состояние пациентов и направить их на оперативное вмешательство, оказавшееся успешным у 4 из них.

Приведенные наблюдения показывают, что в условиях современной многопрофильной детской больницы возможны полноценная своевременная диагностика артериовенозной мальформации вены Галена и комплексная подготовка к хирургическому вмешательству. К основным методам относятся: 1) клиническое исследование; 2) чрезрентгеновская нейросонография для выявления структурной патологии и ее последствий; 3) эхокардиография для оценки функции сердца и наличия других врожденных пороков сердца; 4) магнитно-резонансная томография или рентгеновская спиральная компьютерная томография для изучения морфологии мальформации; 5) оценка функции печени и почек.

Важнейшую роль в лечении детей с варикозной трансформацией вены Галена играет мультидисциплинарный подход. Успех определяется слаженной работой группы врачей, включающей реаниматолога, кардиолога, нейрохирурга, врача лучевой диагностики. От этого зависит качество подготовки новорожденного к хирургическому лечению. Правильная диагностика и регулярное мониторирование показателей состояния здоровья пациента позволяют вовремя корректировать изменения и улучшить прогноз детей со сложными аномалиями строения сосудов мозга, тем самым снижая летальность при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Anatomy, imaging and surgery of the intracranial dural venous sinuses. Editor-in-Chief R. Shane Tubbs. 2020; 250. Elsevier, Inc. DOI: org/10.1016/C2018-0-00971-8
2. Jamil F., Khan H.F., Ahmad I. Anwer F. Aneurysmal dilation of the vein of Galen and straight sinus with resultant obstructive hydrocephalus. *BMJ Case Rep.* 2018; 27(9): pii: bcr-2018-226742. DOI: 10.1136/bcr-2018-226742
3. Recinos P.F., Rahmathulla G., Pearl M., Recinos V.R., Jallo G.I., Gailloud P., Ahn E.S. Vein of Galen Malformations: Epidemiology, Clinical Presentations, Management. *Neu-*

- rosurg Clin N Am 2012; 23(1): 165-177. DOI: 10.1016/j.peds.2011.09.006
4. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. В 4-х томах. Том 4. Учение о нервной системе и органах чувств. М: Новая волна, 2019. [Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R., Sinel'nikov A.Ya. Atlas of human anatomy. In 4 volumes. Volume 4. The doctrine of the nervous system and sensory organs. Moscow: Novaya volna, 2019. (in Russ.)]
 5. Hosmann A., El-Garci A., Gatterbauer B., Bavinzski G., Knosp E., Gruber A. Multimodality management of vein of Galen malformations – An institutional experience. *World Neurosurg* 2018; 112: e837–847. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.172
 6. Vein of Galen Malformation (VOGM). Diagnosis and Treatment. <https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/v/vein-of-galen/diagnosis-and-treatment>. Ссылка активна на 25.01.2020.
 7. Li A.H., Armstrong D., terBrugge K.G. Endovascular treatment of vein of Galen aneurysmal malformation: management strategy and 21-year experience in Toronto. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7(1): 3–10. DOI: 10.3171/2010.9.PEDS0956
 8. Lasjaunias P.L., Chng S.M., Sachet M., Alvarez H., Rodesch G., Garcia-Monaco R. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery* 2006; 59(5 Suppl 3): S184–194.
 9. Трунина И.И., Шарыкин А.С., Лившиц М.И., Лаврова Т.Р., Османов И.М. Первый опыт использования бозентана в комплексном лечении сердечной недостаточности у ребенка с аневризмой вены Галена. *Российский кардиологический журнал* 2017; 141(1): 114–120. [Trunina I.I., Sharykin A.S., Livshic M.I., Lavrova T.R., Osmanov I.M. The first experience of using bosentan in the complex treatment of heart failure in a child with Galen vein aneurysm. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2017; 141(1): 114–120 (in Russ.)].
 10. Tiwary S., Geethanath R.M., Abu-Harb M. Vein of Galen malformation presenting as persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN). *BMJ Case Rep* 2013; 26(9). pii: bcr2013200425. DOI: 10.1136/bcr-2013-200425
 11. Firdouse M., Agarwal A., Mondal T. Vein of Galen arteriovenous malformation mimicking coarctation of the aorta. *J Ultrasound* 2014; 17(4): 297–301. DOI: 10.1007/s40477-014-0080-y
 12. Brinjikji W., Krings T., Murad M.H., Rouchaud A., Meila D. Endovascular Treatment of Vein of Galen Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(12): 2308–2314. DOI: 10.3174/ajnr.A5403
 13. Адаев А.Р., Яковлев С.Б., Хухлаева Е.А. Результаты лечения артериовенозных мальформаций вены Галена. *Вопросы нейрохирургии* 2012; 3: 54–60. [Adaev A.R., Yakovlev S.B., Khukhlaeva E.A. The results of the treatment of arteriovenous malformations of the Galen vein. *Voprosy neirokhirurgii* 2012; 3: 54–60. (in Russ.)]
 14. Karadeniz L., Coban A., Sencer S., Has R., Ince Z., Can G. Vein of Galen aneurysmal malformation: Prenatal diagnosis and early endovascular management. *J Chin Med Assoc* 2011; 74(3): 134–137. DOI: 10.1016/j.jcma.2011.01.029
 15. Авраменко Т.В., Шевченко А.А. Аневризма вены Галена: аспекты диагностики и терапии. *Клиническое наблюдение. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2014; 33 (3): 83–90. [Avramenko T.V., Shevchenko A.A. Galen vein aneurysm: aspects of diagnosis and therapy. *Clinical observation. Reproductive health. Eastern Europe* 2014; 33 (3): 83–90 (in Russ.)]
 16. Лагунавичене М.Л., Ларионов С.Н., Александров Ю.А., Ливадаров А.В., Грузин П.Г., Жданович Г.С. Спонтанная облитерация врожденной артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(3): 126–130. [Lagunavichene M.L., Larionov S.N., Aleksandrov YU.A., Livadarov A.V., Gruzin P.G., Zhdanovich G.S. Spontaneous obliteration of congenital arteriovenous malformation of the brain in childhood. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 126–130. (in Russ.)]

Поступила: 05.01.20

Received on: 2020.01.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Лечение неотложных состояний (гипертонического криза) у детей с артериальной гипертензией

И.В. Леонтьева¹, Л.А. Балыкова², А.В. Кудашова²

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

²ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Treatment of emergency conditions (hypertensive crisis) in children with arterial hypertension

I.V. Leontyeva¹, L.A. Balykova², A.V. Kudashova²

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

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

В статье дана современная классификация гипертонических кризов у детей. Подробно представлена тактика неотложной и срочной помощи при гипертонических кризах у детей. Рассмотрены особенности назначения β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, α-адреноблокаторов для лечения гипертонических кризов. Приведена таблица назначения основных гипотензивных препаратов для лечения гипертонических кризов.

Ключевые слова: дети, артериальная гипертензия, гипертонические кризы, неотложные состояния, лечение.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Балыкова Л.А., Кудашова А.В. Лечение неотложных состояний (гипертонического криза) у детей с артериальной гипертензией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 147–152. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-147-152

The article presents a modern classification of hypertensive crises in children. The authors describe detailed tactics of emergency care of hypertensive crises in children. They consider the treatment of hypertensive crises with beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, alpha blockers. The article contains a table of the main antihypertensive medications used to treat hypertensive crises.

Key words: children, arterial hypertension, hypertensive crises, emergency conditions, treatment.

For citation: Leontyeva I.V., Balykova L.A., Kudashova A.V. Treatment of emergency conditions (hypertensive crisis) in children with arterial hypertension. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 147–152 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-147-152

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых и являются основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых стран. В связи этим постоянно совершенствуются подходы к лечению заболеваний [1]. Несомненно, истоки артериальной гипертензии относятся к детскому и подростковому возрасту. Распространенность артериальной гипертензии среди детей и подростков продолжает увеличиваться. Существует высокий риск сохранения у взрослого артериальной гипертензии, дебютировавшей в детстве. Гипертензия, возникшая в детстве, может приводить к изменениям в органах-мишенях, что диктует необходимость ее

своевременного лечения [2]. В 2016 г. опубликованы рекомендации Европейского общества артериальной гипертензии по ведению детей и подростков с повышенным артериальным давлением [3]. В 2017 г. Американской академией педиатрии по диагностике и лечению артериальной гипертензии у детей и подростков были разработаны рекомендации, основанные на анализе результатов крупных эпидемиологических и контролируемых рандомизированных исследований [4]. В связи с этим назрела необходимость усовершенствования отечественных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у детей.

Гипертонический криз – это внезапное резкое повышение артериального давления (как правило, выше уровня, соответствующего артериальной гипертензии II степени), сопровождающееся ухудшением состояния ребенка. Гипертонические кризы могут развиваться у детей и подростков с первичной артериальной гипертензией вследствие пропуска/отказа от приема антигипертензивных препаратов или на фоне острой и хронической стрессовой ситуации. У детей дошкольного и младшего школьного возраста гипертонические кризы чаще всего возникают при симптоматической артериальной гипертензии

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Балыкова Лариса Александровна – д.м.н., проф., чл.-кор. РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Кудашова Альбина Васильевна – студентка 6-го курса Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева 430005 Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Таблица. Неотложная антигипертензивная терапия
Table. Emergency antihypertensive therapy

Лекарственное средство	Класс	Тип введения	Дозировка	Начало действия	Примечание
Нитропруссид натрия	Прямой вазодилататор	Внутривенно медленно	0,5–8 мкг/кг/мин	В первые секунды	Может вызвать интоксикацию тиоцианатами, инактивация которых происходит при солнечном свете
Нитроглицерин	Прямой вазодилататор	Внутривенно медленно	0,1–2 мкг/кг/мин	1–2 мин	Может вызвать метгемоглобинемию, расширение сосудов преимущественно венозного русла – эффективен при сердечной недостаточности, эффективность применения у детей не установлена
Лабеталол	α - и β -адреноблокатор	Внутривенно медленно	0,25–3 мг/кг/ч	5–10 мин	Противопоказан при бронхиальной астме, сердечной недостаточности, может вызвать брадикардию
Никардипин	Блокатор кальциевых каналов	Внутривенно медленно	1–3 мкг/кг/мин	В первые минуты	Рефлекторная тахикардия
Клонидин	α_2 -адреномиметик центрального действия	Внутривенно болюсно	2–6 мкг/кг разовая доза	10 мин	Сухость во рту, седативное действие, возвратная артериальная гипертензия
Эсмолол	β -адреноблокатор	Внутривенно медленно	100–500 мкг/кг/мин	В первые секунды	Противопоказан при бронхиальной астме, может вызвать брадикардию
Эналаприлат	Ингибитор АПФ	Внутривенно болюсно	0,005–0,01 мг/кг разовая доза	15 мин	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий
Фуросемид	Петлевой диуретик	Внутривенно болюсно	0,5–5 мг/кг разовая доза	В первые минуты	Гипокалиемия. Эффективен при перегрузке объемом (гиперволемии)
Урапидил	Блокатор периферических α -адренорецепторов и центральный агонист серотониновых рецепторов 5-НТ1А	Внутривенно медленно	Начальная доза: 0,5–4,0 мг/кг/ч, под- держивающая доза: 0,2–2,0 мг/кг/ч	1–5 мин	Может оказывать седативное действие, вызывать чувство сердцебиения, тошноту
Нифедипин	Блокатор кальциевых каналов	Внутрь	0,25 мг/кг разовая доза	20–30 мин	Может вызвать непредсказуемую гипотензию, рефлекторную тахикардию
Исрадиксин	Блокатор кальциевых каналов (L-тип)	Внутрь	0,05–0,1 мг/кг разовая доза	1 ч	Более высокие дозы могут вызвать падение артериального давления >25%
Каптоприл	Ингибитор АПФ	Внутрь	0,1–0,2 мг/кг разовая доза	10–20 мин	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий
Миноксидил	Прямой вазодилататор	Внутрь	0,1–0,2 мг/кг разовая доза	5–10 мин	Задержка жидкости

(острый гломерулонефрит, диффузные заболевания соединительной ткани, реноваскулярная патология, феохромоцитома, черепно-мозговые травмы и др.).

Выделяют гипертонические кризы двух типов:

– первый тип (осложненный гипертонический криз, чрезвычайная ситуация) характеризуется внезапным резким подъемом артериального давления с наличием острых или продолжающихся повреждений органов-мишеней и возникновением опасных для жизни симптомов поражения центральной нервной системы, сердца, почек или с развитием угрожающих жизни состояний, требующих немедленного вмешательства с целью снижения артериального давления. К счастью, гипертонические кризы первого типа диагностируются только у 14–16% детей с острой тяжелой гипертензией;

– второй тип (неосложненный гипертонический криз, срочная ситуация) характеризуется внезапным ухудшением общего состояния, сильной головной болью, внезапным выраженным подъемом систолического артериального давления (чаще более 150 мм рт.ст.) и/или диастолического давления (более 95 мм рт.ст.); криз протекает без тяжелых клинических симптомов и осложнений, связанных с артериальной гипертензией, и в отсутствие признаков повреждения органов-мишеней.

Клиническая картина гипертонического криза неспецифична, особенно у детей младше 6 лет, и характеризуется внезапным ухудшением общего состояния, подъемом систолического и/или диастолического артериального давления, как правило, более чем на 30 мм рт.ст. превышающим значения 95-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и длины тела. Для подростков с эссенциальной артериальной гипертензией более характерны неосложненные гипертонические кризы. Они протекают по типу симпатико-адреналового пароксизма с бурной вегетативной симптоматикой. У пациента возможны головная боль, головокружение, тошнота, рвота, озноб, бледность или гиперемия лица, ощущение страха, нарушение зрения (пелена перед глазами, мелькание мушек).

При осложненном гипертоническом кризе могут возникнуть застойная сердечная недостаточность, острое повреждение почек. В тяжелых случаях может развиваться гипертоническая энцефалопатия, которая представляет собой специфический клинический синдром, характеризующийся острыми неврологическими изменениями в ходе внезапного и/или продолжительного подъема артериального давления с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока. Клинически он проявляется тяжелой гипертензией в сочетании с головной болью, нарушением психического статуса, судорогами или расстройствами зрения при наличии обратимых отклонений на магнитно-резонансной томограмме головного мозга.

Если пациент не имеет гипертонического анамнеза и/или находится в тяжелом состоянии, должно быть проведено минимально необходимое клинико-инструментальное обследование для выявления повреждения органов-мишеней и определения предположительной этиологии артериальной гипертензии, а также противопоказаний к немедленному снижению артериального давления (черепно-мозговые травмы, инсульт, объемные образования мозга). Необходимо помнить, что причиной гипертонического криза у подростков может быть прием наркотических и сильнодействующих веществ (кокаина, амфетамина, псевдоэфедрина и т.д.), что требует проведения соответствующих тестов.

Основная цель купирования гипертонического криза – контролируемое снижение артериального давления до безопасного уровня для предотвращения осложнений.

Из-за опасности возникновения резкой артериальной гипотензии и вторичного повреждения мозга не рекомендуется быстро снижать артериальное давление. В течение первых 8 ч среднее артериальное давление следует снижать на 25% от планируемого с последующей постепенной нормализацией (до 95-го центиля) в течение 24–72 ч. Целесообразно медленно снизить артериальное давление до 90-го центиля, если гипертензия сопровождается поражением внутренних органов или гипертонической энцефалопатией. Очень медленно следует снижать давление при длительно существующей артериальной гипертензии и гипертонической энцефалопатии (опасность ишемического инсульта) и, напротив, достаточно быстро – при патологии аорты (расслаивающаяся аневризма, коарктация).

Для купирования неосложненного гипертонического криза необходимы создание максимально спокойной обстановки, применение гипотензивных препаратов короткого действия, седативная терапия. При осложненном гипертоническом кризе (чрезвычайная ситуация, hypertensive emergency) оказывается экстренная медицинская помощь с использованием внутривенного пути введения препаратов (внутривенные инфузии или болюсное введение). При кризе без поражения органов-мишеней и осложнений (срочная ситуация, hypertensive urgency) оказывается скорая/неотложная медицинская помощь, как правило, с использованием пероральных средств (если они переносятся пациентом).

Для купирования неосложненного гипертонического криза могут применяться следующие препараты:

- блокатор кальциевых каналов – нифедипин;
- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – каптоприл;
- α -адреноблокатор – празозин;
- β -адреноблокаторы с целью устранения избыточных симпатикотонических влияний; они при-

меняются в тех случаях, если подъем артериального давления сопровождается резко выраженной тахикардией и/или нарушениями ритма сердца – эсмолол и пропранолол.

Нифедипин – эффективный препарат для купирования неосложненного гипертонического криза. Ингибирует вход ионов кальция в клетки гладких мышц сосудистой стенки, уменьшает их способность к сокращению. В результате происходит расширение периферических артерий и артериол. Препарат применяется сублингвально или перорально в дозе 0,25 мг/кг. Эффект развивается на 6-й минуте, достигая максимума к 60–90-й минуте.

Каптоприл – ингибитор АПФ короткого действия. Назначаемая перорально разовая доза составляет 0,1–0,2 мг/кг, начало действия через 10–20 мин.

Пропранолол (неселективный β-адреноблокатор) назначается внутрь по 10–20 мг. Терапевтический эффект развивается через 30–45 мин, продолжительность действия 6 ч. Основные побочные эффекты: брадикардия, бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада. Противопоказания: атриовентрикулярная блокада II–III степени, синоатриальная блокада.

Седативная терапия является вспомогательным компонентом лечения неосложненного гипертонического криза, возникшего на фоне экстремальных стрессовых ситуаций. Препаратом выбора может быть препарат из группы бензодиазепинов; диазепам применяется внутрь по 5 мг или внутримышечно в растворе по 1–2 мл. Можно также назначать ноотропный препарат седативного, противотревожного действия – γ-амино-β-фенил-масляной кислоты гидрохлорид (фенибут) 0,25 мг, валокордин 15–20 кап.

Для купирования тяжелого неосложненного гипертонического криза у детей могут быть использованы следующие группы антигипертензивных средств: прямые вазодилататоры; α-адреноблокаторы, β-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов, диуретики [3–6]. Препараты, используемые для лечения гипертонического криза, представлены в таблице.

Вазодилататоры. Гидралазин – вазодилататор прямого действия, наиболее эффективен при внутривенном введении, при этом эффект развивается в течение 10 мин, достигает максимума в течение 80 мин и сохраняется 2–4 ч; при внутримышечном введении эффект наступает через 15–30 мин. Используется в начальной дозе 0,1–0,2 мг/кг внутривенно или внутримышечно каждые 4 ч. В отсутствие эффекта доза может быть увеличена до 0,6 мг/кг на введение (не более 20 мг). В отсутствие угрожающих жизни осложнений возможно назначение препарата внутрь в дозе 0,25 мг/кг на прием или до 25 мг на прием каждые 6–8 ч. В отсутствие эффекта доза может быть увеличена каждые 6 ч до максимальной 1,5 мг/кг. К побочным эффектам препарата относят

рефлекторную тахикардию и ортостатическую гипотензию.

Нитропруссид натрия – прямой артериолярный и венозный дилататор. При внутривенном введении, благодаря увеличению высвобождения оксида азота, он снижает пред- и постнагрузку, увеличивает почечный, мезентериальный и коронарный кровоток, оказывая минимальное воздействие на сердечный выброс; показан для купирования гипертонического криза, осложненного сердечной недостаточностью. Начальная доза у детей и подростков составляет 0,3–3 мкг/кг/мин с постепенным повышением до 8–10 мкг/кг/мин. Токсические реакции развиваются в результате метаболизма нитропруссида до цианида и тиоцианата и проявляются развитием метаболического ацидоза, метгемоглобинемии, тахикардии и психических нарушений. Они возникают, как правило, при длительном применении (>72 ч) препарата или при почечной недостаточности. Следует мониторировать уровень цианидов в крови и/или использовать препарат вместе с тиосульфатом натрия.

Миноксидил – один из наиболее мощных вазодилататоров прямого действия. Уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, увеличивает сердечный выброс, уменьшает нагрузку на миокард. Антигипертензивный эффект наступает в течение 1 ч после приема препарата внутрь и сохраняется до 4–8 ч. Для купирования неосложненного гипертонического криза миноксидил назначают внутрь в дозе 0,1–0,2 мг/кг на прием до 10 мг на прием каждые 8–12 ч. Побочные эффекты – гирсутизм, задержка жидкости. Требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

α- и β-адреноблокаторы. Лабеталол – α- и β-адреноблокатор. Препарат выбора для купирования осложненного гипертонического криза у детей. Оказывает антигипертензивное действие за счет влияния на адренорецепторы в периферических сосудах и сердечной мышце и центральных механизмов. Для купирования криза препарат вводят внутривенно в виде болюса 0,2–1,0 мг/кг, но не более 40 мг или в виде инфузии 0,25–3,0 мг/кг/ч. Относительными противопоказаниями к применению лабеталола служат бронхиальная астма и тяжелая застойная сердечная недостаточность. Препарат может маскировать симптомы гипогликемии, поэтому его не следует использовать у детей с сахарным диабетом. При внутривенном введении эффект наступает в течение 2–5 мин и длится до 2–4 ч.

Фентоламин – неселективный α-адреноблокатор кратковременного действия, вызывает кратковременную и обратимую блокаду α₁- и α₂-адренорецепторов, эффективный антигипертензивный препарат. Применяется для купирования гипертонического криза при феохромоцитоме в сочетании с β-адреноблокаторами (как альтернатива

лабеталолу) и передозировке наркотиков. Побочные эффекты связаны с блокадой α_2 -адренорецепторов (сердцебиение, синусовая тахикардия, тахиаритмия, тошнота, рвота, диарея и др.). Фентоламин вводят внутривенно капельно или медленно струйно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида (2 мг, но не более 10 мг каждые 5 мин) до желаемого уровня или нормализации артериального давления.

Эсмолол – селективный β_1 -адреноблокатор ультракороткого действия, без внутренней симпатикомиметической и мембраностабилизирующей активности. Гипотензивный эффект эсмолола обусловлен отрицательным хроно- и инотропным действием, снижением сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. При внутривенном введении эффект наступает на 1-й минуте, период полувыведения составляет 10–20 мин. Предпочтительна внутривенная инфузия препарата. Нагрузочная доза составляет 100–500 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 50–150 мкг/кг/мин. Хорошо подходит для купирования криза у пациентов с полиорганной недостаточностью, поскольку его экскреция не зависит от почечного и печеночного метаболизма. Побочные эффекты: выраженная брадикардия, снижение сократительной функции миокарда, гипогликемия, бронхоспазм.

Блокаторы кальциевых каналов. Никардипин – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Препарат первой линии для купирования осложненного гипертонического криза у детей. Вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления, расширение периферических и коронарных сосудов без значительного повышения частоты сердечных сокращений. Эффект начинается через 1–3 мин и продолжается 3 ч. Для купирования криза никардипин вводят в виде болюса 30 мкг/кг, но не более 2 мг на введение. Возможна внутривенная инфузия 0,5–4 мкг/кг/мин. Препарат может вызвать рефлекторную тахикардию, длительную гипотензию, сердцебиение и повысить концентрацию такролимуса и циклоспорина в плазме крови.

Исрадиксин – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Гипотензивное действие сопровождается рефлекторной тахикардией, которая маскирует отрицательный инотропный эффект. Обладает мочегонными свойствами. Антигипертензивное действие сохраняется до 12 ч после однократного приема. При приеме внутрь всасывается на 95%, но биодоступность с учетом первого прохождения через печень составляет 15–24%. Для снижения значительно повышенного артериального давления препарат применяют внутрь в дозе 0,05–0,1 мг/кг до 5 мг на прием каждые 6–8 ч. Побочные эффекты – тахикардия, стенокардия и ортостатическая гипотензия.

Диуретики. Фуросемид – эффективное средство снижения давления при сердечной недостаточности и отеке легких, при острой почечной недостаточ-

ности. Вводят внутривенно в дозе 1–3 мг/кг в зависимости от клинической ситуации.

Препараты центрального действия. Клонидин – агонист центральных α_1 -адренорецепторов. Снижает возбудимость сосудодвигательного центра и вызывает расширение периферических сосудов и некоторое снижение сердечного выброса; оказывает также седативное действие. Побочные эффекты: сухость во рту, слабость и тошнота. При длительном постоянном приеме вызывает привыкание. Для купирования криза назначается внутрь или под язык 2–5 мкг/кг на прием максимально до 10 мкг/кг на прием каждые 6–8 ч; подросткам – в начальной дозе 0,1–0,2 мг с последующим приемом 0,05–0,1 мг каждый час до 8 ч (до общей дозы 0,8 мг).

Фенолдопам и метилдопа – селективные агонисты постсинаптических допаминергических рецепторов. Механизм действия сходен с механизмом клонидина и опосредован снижением возбудимости сосудодвигательного центра, но, в отличие от клонидина, препараты этой группы не дают столь выраженного седативного и снотворного эффекта. При применении препаратов отмечается расширение периферических сосудов – почечных, церебральных и коронарных, поэтому могут использоваться при большинстве осложненных гипертонических кризов. При ухудшении функции почек не требуется корректировки дозы. Для купирования криза используют внутривенную инфузию фенолдопамина в стартовой дозе 0,2–0,5 мкг/кг/мин с возможным повышением до 0,8 мкг/кг/мин. Метилдопа назначается в стартовой дозе 5 мг/кг/сут в 3–4 приема, максимальная доза 3 г/сут. Побочные эффекты включают тахикардию и головные боли.

Ингибиторы АПФ. Эналаприлат – единственный доступный ингибитор АПФ для внутривенного введения; может быть очень эффективным у пациентов с ренин-опосредованной артериальной гипертензией. Начало действия через 15 мин, продолжительность – до 24 ч. Для купирования криза вводят 5–10 мкг/кг внутривенно медленно не более 1,25 мг на введение. Неблагоприятные последствия включают длительную гипотензию, олигурию, гиперкалиемию и повышение уровня креатинина.

Гипертонический криз при феохромоцитоме

Патогенез гипертонических кризов при феохромоцитоме связан с выбросом катехоламинов в кровь, с последующей вазоконстрикцией и повышением общего периферического сопротивления сосудов. Кроме гиперкатехоламинемии, в патогенезе артериальной гипертензии имеет значение увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышенная активность последней определяет тяжесть течения заболевания. Уровень артериального давления колеблется, достигая 220 мм рт.ст. для систолического и 120 мм рт.ст. для диастолического. Больные испыты-

вают чувство страха, бледны, возникает резкая головная боль пульсирующего характера, сопровождаемая головокружением, сердцебиением, потливостью, тремором рук, тошнотой, рвотой, болями в животе, возможно развитие инсульта, инфаркта миокарда. Для купирования гипертонического криза при феохромоцитоме необходимо применение α -адреноблокаторов. Целесообразность назначения этих препаратов определяется выраженной вазоконстрикцией на фоне повышенного выброса катехоламинов.

Фентоламин (реджитин) – неселективный α -адреноблокатор (см. выше). Препарат назначают в сочетании с β -адреноблокаторами, которые применяются с целью устранения тахикардии и профилактики аритмии. Предпочтение следует отдавать селективным β -адреноблокаторам, воздействующим только на β_1 -адренорецепторы – атенолол из расчета 0,7 мг/кг, метопролол 0,7 мг/кг. Больным с феохромоцитомой β -адреноблокаторы вводят только после введения α -адреноблокаторов. Изолированное назначение β -адреноблокаторов может вызвать парадоксальное повышение артериального давления вследствие блокады β_2 -адренорецепторов, обладающих «вазодилатирующими» свойствами, что будет усугубляться раздражением вазоконстрикторных α -адренорецепторов на фоне стимуляции циркулирующими катехоламинами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
2. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(4): 1–32. [Alexandrov A.A., Kislyak O.A., Leontieva I.V., Rozanov V.B. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Russian recommendations (second revision). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2009; 8(4) 1–32. (in Russ.)]
3. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K., Dominiczake A., Erdinef S., Hirthg A. et al. 2016 European Society of Hyper-

Заключение

Гипертонический криз – потенциально опасная медицинская проблема, нередкая для подростков, госпитализированных в стационар, и требующая немедленного лечения после очень быстрой оценки возможной этиологии артериальной гипертензии. С этой целью применяются как парентеральные, так и пероральные антигипертензивные средства, но схемы их применения и выбор препаратов в большей степени базируются на индивидуальном опыте экспертов, поскольку лишь для некоторых антигипертензивных средств имеется доказательная база, полученная в исследованиях с участием педиатрических пациентов. Цель купирования гипертонического криза – постепенная, за 2–3 дня, нормализация артериального давления с последующим переходом на длительно действующие антигипертензивные препараты. При надлежащей диагностике, терапии и мониторинге артериальной гипертензии частота кризов может быть минимизирована. Необходимы дальнейшие крупные исследования по оценке эффективности купирования гипертонических кризов у детей и подростков.

- tension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016; 34(10):1887–1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
4. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
5. Dionne J.M., Harris K.C., Benoit G., Feber J., Poirier L., Cloutier L. et al. Hypertension Canada’s 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension. CJC 2017; 33(5): 557–688. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.007
6. Chu P.Y., Campbell M.J., Miller S.G., Hill K.D. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. World J Cardiol 2014; 6: 234–244. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.234

Поступила: 05.02.20

Received on: 2020.02.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, С.В. Зайцева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines

E.E. Lokshina, O.V. Zaytseva, S.V. Zaytseva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Повышение температуры тела у детей — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и основание для применения жаропонижающих средств. Причины могут быть весьма разнообразными. Для педиатра крайне важно установить причину лихорадки и назначить адекватную терапию. Жаропонижающие средства оказывают симптоматическое действие, однако они облегчают состояние ребенка, улучшают качество жизни. Представлен обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций профессиональных сообществ, посвященных лихорадке у детей. В настоящее время только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям безопасности и эффективности, рекомендуются для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств.

Ключевые слова: дети, лихорадка, национальные рекомендации, терапия, ибупрофен, парацетамол.

Для цитирования: Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 153–159. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159

Fever in children is one of the most common reasons for seeking medical care and use of antipyretic drugs. The reasons can be various. It is extremely important for the pediatrician to find the cause of the fever and prescribe adequate therapy. Antipyretic drugs are symptomatic, they only relieve the condition of the child and improve the quality of life. The article reviews national and international studies and clinical guidelines of professional communities on fever in children. Currently, only ibuprofen and paracetamol fully meet the safety and efficacy criteria, and they are recommended for use in pediatric practice as antipyretic drugs.

Key words: children, fever, national recommendations, therapy, ibuprofen, paracetamol.

For citation: Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 153–159 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159

Повышение температуры тела у детей — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и основание для применения жаропонижающих средств. При этом необходимость антипиретиков не всегда оправдана, также как выбор и дозировка лекарственного средства, используемого родителями самостоятельно или по назначению педиатра.

Общезвестно, что температура тела служит одним из важных показателей гомеостаза. В этом контексте лихорадку рассматривают как физиологическую реакцию организма, возникающую в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующуюся перестройкой процессов терморегу-

ляции, приводящих к повышению температуры тела и стимулирующих естественную реактивность организма.

Температура тела при достижении равенства теплопродукции и теплоотдачи составляет 37 °С, и называется «установочная точка» терморегуляции. Если теплопродукция соответствует теплоотдаче, то система терморегуляции обеспечивает решение главной ее задачи — поддерживает температуру мозга и других тканей тела на относительно постоянном уровне. В ответ на воздействие различных раздражителей происходит перестройка температурного гомеостаза и центр терморегуляции целенаправленно перестраивает «установочную точку» на более высокий уровень температуры тела [1].

Лихорадка отличается от повышения температуры тела при перегревании организма, возникающего, например, при значительном повышении температуры окружающей среды или при интенсивной физической нагрузке, некоторых метаболических расстройствах. Такое повышение температуры тела возможно после приема пищи или горячей ванны, при сильных эмоциональных переживаниях, у женщин в период овуляции или менструации, а также может быть связано с влиянием циркадных ритмов. Гипертермия развивается в случае,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Локшина Эвелина Эдуардовна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, ORCID: 0000-0001-6006-7846 e-mail: elokshina@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, ORCID: 0000-0003-3426-3426

Зайцева Светлана Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова,

ORCID: 0000-0003-1685-234X

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

если интенсивность теплопродукции превышает способность организма отдавать продуцируемое тепло в окружающую среду. Повышение температуры тела при гипертермиях нелихорадочного генеза осуществляется вопреки усилиям центральных и периферических механизмов терморегуляции удержать нормальную температуру тела. При гипертермии сохраняется установка центра терморегуляции на нормализацию температуры, в то время как при лихорадке центр терморегуляции целенаправленно перестраивает «установочную точку» на более высокий уровень температуры тела [2]. Таким образом, по своему биологическому значению лихорадка — это защитно-приспособительная реакция, а гипертермия — нарушение терморегуляции; отсюда и разный подход к алгоритмам ведения таких пациентов.

Для правильной оценки конкретной клинической ситуации недостаточно владеть информацией только о максимальной температуре тела, которая послужила обращением за медицинской помощью, необходимо знать все обстоятельства, при которых отмечено повышение температуры тела. Педиатр должен знать нормы температуры и особенности терморегуляции у детей в разные возрастные периоды, возможные физиологические колебания температуры, иметь представление о «красных флагах» (маркерах тяжелого состояния), требующих неотложных мероприятий.

Показатели нормальной температуры зависят от времени, в которое проводились измерения, от способа измерения и многих других факторов. Нормальная температура тела может колебаться в течение дня в пределах 0,5–1 °С с повышением в вечернее время (преимущественно с 17 до 19 ч) [3].

Ректальная температура у здорового новорожденного составляет 37,7–38,2 °С. В первые дни жизни ребенка фиксируют нестабильность температуры, снижение при пеленании и повышение после кормления. Неустойчивость терморегуляции сохраняется в течение 1,5–3 мес жизни, затем формируется температурная кривая, характерная для детей грудного возраста. Циклические суточные колебания температуры тела устанавливаются с возраста 1,5–2 мес, а окончательно циркадные колебания температуры устанавливаются после 2 лет. Некоторые исследования показали, что наиболее высокой температура тела отмечается у детей в возрасте от 18 до 24 мес, когда у многих здоровых детей она может достигать 38,3 °С. Кроме того, отмечено, что суточные колебания температуры тела у девочек более значительны, чем у мальчиков [4–6].

В настоящее время под лихорадкой понимают повышение температуры тела до 38,0 °С и более при ректальном измерении, 37,6 °С и более при измерении в ротовой полости или ушным термометром (оральная и тимпанальная температура) и 37,4 °С

и более при измерении в подмышечной впадине [3]. В нашей стране именно измерение аксиллярной температуры традиционно применяется наиболее часто. Учитывая широкий выбор медицинских термометров, педиатр должен понимать особенности и возможности разных термометров. Для измерения температуры тела применяют ртутный, электронный, инфракрасные термометры, а также чувствительные термолоски (специальные полоски, которые при прикладывании к телу изменяют свой цвет в зависимости от температуры) и др. Наиболее широко пользуются ртутным и электронным термометрами. Измеряют температуру тела у детей в разных местах: в подмышечной впадине, прямой кишке, ротовой полости, наружном слуховом проходе, на лбу. Обычно измерение температуры тела проводится 2 раза в день (в 7–9 ч утра и в 17–19 ч вечера). Как правило, такое измерение температуры тела дает возможность получить представление об ее суточных колебаниях.

Согласно международным данным наиболее точным методом измерения температуры тела является ректальный, что подтверждается четкими корреляциями изменения ректальной температуры у детей при тяжелых бактериальных инфекциях. Ректальная температура наиболее тесно коррелирует с температурой внутренней среды организма. У детей первых 3 мес жизни предпочтителен именно ректальный способ измерения температуры тела. Следует отметить, что применение ректального метода противопоказано при нейтропении, тромбоцитопении, некротическом энтероколите [7, 8].

Принято считать, что аксиллярная температура ниже ректальной на 0,5–0,6 °С, хотя точной формулы для пересчета не существует, этот факт следует учитывать при сравнении национальных и международных руководств по ведению пациентов с лихорадочными состояниями [3].

Оральный метод термометрии может быть использован у более старших детей, которые понимают взрослых и способны к сотрудничеству. Оральная температура обычно на 0,6 °С ниже, чем ректальная, из-за дыхания через рот, что особенно важно учитывать у пациентов с тахипноэ. На показатели температуры может повлиять недавнее употребление горячих или холодных жидкостей [9, 10]. Оральная термометрия не показана детям с заболеваниями полости рта, нарушением носового дыхания, при повышенной возбудимости, наличии психического заболевания. В отношении детей, у которых невозможно провести оральную термометрию, есть разные подходы; так, одни специалисты считают, что до 4 лет необходимо измерять ректальную температуру [11], другие рекомендуют использовать электронную аксиллярную термометрию для детей младше 4 нед и подмышечную (электронную или термолоски) или инфракрасную термометрию барабанной перепонки для детей в воз-

расте от 4 нед до 5 лет, так как эти методы быстрее и проще в использовании [12].

Инфракрасные термометры измеряют количество тепла, производимого барабанной перепонкой. Показания температуры в наибольшей степени соответствуют внутренней температуре тела, хотя отражающие устройства инфракрасного излучения, которые обычно используются в домашних условиях, значительно менее точные, чем термометры, используемые в стационаре. Кроме того, в некоторых исследованиях были получены противоречивые данные при сравнении с ректальной термометрией [13–15]. Инфракрасные контактные и бесконтактные термометры для уха измеряют количество тепла, выделяемого височными артериями. На точность таких измерений могут повлиять потоотделение или сосудистые изменения [16]. Как и при измерении температуры барабанной перепонки, исследования, сравнивающие температуру височной артерии и прямой кишки, дают противоречивые результаты [8, 13, 17–20].

Цифровые или электронные термометры в настоящее время наряду с ртутными термометрами нашли широкое применение в клинической практике. Электронный термометр измеряет температуру тела при помощи специального встроенного чувствительного датчика, а результат измерений отображается в цифровом виде на дисплее. Электронный термометр быстро выдает результат измерения температуры (через 1–2 мин), удобен для измерения температуры в любой области, имеет память, является безопасным.

По степени повышения температуры выделяют разные типы лихорадки: субфебрильная (менее 38 °С), фебрильная (от 38 до 40,9 °С) и гиперпирексия (более 41 °С).

Однако у детей первых 3 мес жизни существуют особенности терморегуляции. Для них понятие субфебрильной температуры тела неприменимо, так как в этом возрасте любое повышение температуры тела может быть проявлением тяжелого заболевания, иногда его единственным клиническим проявлением. Фебрильная лихорадка у детей в первые месяцы жизни встречается нечасто; даже при тяжелых бактериальных инфекциях возможно лишь небольшое повышение температуры тела или нормальная термометрия. Это связано с особенностью иммунного реагирования в этом возрасте, более низким уровнем некоторых цитокинов по сравнению с таковым у взрослых, в том числе интерферона-гамма, который влияет на повышение установочной точки терморегуляции в гипоталамусе; кроме того, чувствительность центра терморегуляции у детей первых месяцев жизни не достигает уровня взрослых [21]. Необходимо отметить, что при бактериальных инфекциях у новорожденных и недоношенных детей может отсутствовать лихорадка. Наоборот, гипотермия у новорожденных детей иногда служит единственным признаком тяжелой бактериальной инфекции.

По продолжительности лихорадка может быть от нескольких часов до нескольких суток: до 15 дней – острая, до 45 дней – подострая (затяжная) и более 45 дней – хроническая.

По характеру температурной кривой выделяют длительную постоянную лихорадку – с повышением температуры тела, при ее суточных колебаниях не более 0,4 °С; ремиттирующую лихорадку – с повышением температуры тела, при котором ее суточные колебания превышают 1 °С, температура при этом может опускаться ниже 38 °С, но не достигает нормы; интермиттирующую лихорадку – с чередованием высоких подъемов температуры и ее снижением до нормы в утренние часы; гектическую лихорадку – с подъемом температуры тела до высокой с очень быстрым ее снижением, может быть несколько эпизодов подъема температуры и ее падения в течение суток; извращенную лихорадку – с извращением суточного температурного ритма с более высокими подъемами температуры в утренние часы; возвратную лихорадку – с чередованием высоколихорадочных и безлихорадочных периодов длительностью до нескольких дней; атипичную лихорадку – без каких-либо закономерностей [3].

Лихорадка служит важным клиническим признаком, иногда единственным или одним из многих симптомов заболевания. Поэтому крайне важно для педиатра установить причину лихорадки, что позволит назначить адекватную терапию пациенту.

Выделяют инфекционные и неинфекционные причины лихорадки. Самыми частыми причинами лихорадочного состояния у ребенка служат инфекционные процессы (вирусная, бактериальная, грибковая, смешанная). Повышение температуры тела неинфекционного характера может быть центральным (кровоизлияние, опухоль, травма), аутоиммунного (ревматические болезни, васкулиты), аллергического, психогенного (невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение), рефлекторного (болевого синдром при мочекаменной, желчнокаменной болезни), эндокринного (гипертиреоз, феохромоцитомы), резорбтивного (ушиб, сдавление, разрез, ожог, некроз, асептическое воспаление), лекарственного или другого генеза [2].

В последние годы появилось много публикаций, в которых в качестве причин лихорадки рассматриваются так называемые аутовоспалительные заболевания или синдромы. Под аутовоспалительными понимают заболевания, обусловленные мутациями в генах, которые участвуют в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета. В настоящее время выявлена 21 нозологическая форма, в том числе семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром Маршалла (PFAPA), криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), периодический синдром, ассоциированный с рецеп-

тором фактора некроза опухоли (TRAPS-синдром), синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS), стерильный пиогенный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией (PAPA-синдром), ювенильный саркоидоз (синдром Блау), циклическая нейтропения и др. При наличии у ребенка рецидивирующего характера лихорадки, воспаления серозных оболочек, мышечно-суставной симптоматики, разнообразных сыпей, амилоидоза следует исключать аутовоспалительные заболевания [3, 22].

Для выявления причин лихорадочного состояния в клинической практике необходимо тщательно собрать анамнез, установить четкие причинно-следственные связи и правильно интерпретировать полученные результаты обследования. При установлении диагноза педиатр действует в соответствии с клиническими рекомендациями и руководствами по конкретной нозологии. Затем педиатр должен решить, нуждается ли ребенок в жаропонижающей терапии. Антипиретики могут быть использованы у детей с целью улучшения самочувствия, что отражено как в российских, так и международных клинических рекомендациях. В соответствии с рекомендациями ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (WHO, 1993) и отечественными рекомендациями жаропонижающие препараты ранее здоровым детям старше 3 мес следует назначать в случае, если температура тела у ребенка превышает 39,0 °С (измеренная ректально) или 38,5 °С (измеренная субаксиллярно) и/или при ломящих болях в мышцах и головной боли. Исключение составляют дети с риском развития фебрильных судорог, дети с тяжелым заболеванием легочной или сердечно-сосудистой системы и дети первых 3 мес жизни, которым антипиретики назначают при температуре тела, измеренной субаксиллярно, выше 38,0 °С. У детей с неотягощенным преморбидным фоном лихорадка в пределах 38–39 °С в отсутствие выраженных явлений токсикоза не требует применения антипиретиков [23].

У многих врачей и родителей существует боязнь лихорадки, однако страх не всегда оправдан. У большинства детей умеренная лихорадка не вызывает серьезных нарушений в состоянии и самочувствии. Опасен только патологический вариант лихорадки, при котором температура тела повышается более 40 °С, происходит повышение уровня метаболизма и потребления кислорода, усиление потери жидкости, появляется дополнительная нагрузка на сердце и легкие, что может привести к дегидратации, отеку мозга, судорожному синдрому и обострению хронического заболевания. Один из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки – гипертермический синдром. Это патологический вариант лихорадки, при котором отмечаются быстрое и неадекватное повышение температуры тела, микроциркуляторные нарушения и метаболические рас-

стройства, прогрессивно нарастающая дисфункция жизненно важных органов и систем, связанные с резким увеличением теплопродукции и снижением теплоотдачи. Данное состояние требует срочного применения неотложной терапии.

Согласно национальным клиническим рекомендациям у ребенка с острой лихорадкой при наличии симптомов токсикоза (болезненный вид, отказ от питья, апатия, повышенная раздражительность, трудность установления глазного контакта, время наполнения капилляров ногтевого ложа более 2 с) необходимо прежде всего исключить бактериемию [24]. Эти симптомы – так называемые «красные флаги», которые свидетельствуют о возможной тяжелой бактериальной инфекции, необходимости проведения дополнительных обследований, неотложных лечебных мероприятий, а также динамического наблюдения за ребенком.

Во многих международных документах также выделяют маркеры тяжелого состояния. Так, тревожными симптомами у детей с лихорадкой считают возраст младше 1 мес, вялость, апатия или токсические проявления, дыхательная недостаточность, петехии или пурпура, безутешность (inconsolability) [5].

Наши коллеги из Северной Америки рекомендуют среди лихорадящих детей от 0 до 3 мес жизни выделять детей, которые «выглядят нездоровыми» (ill-appearing) и «не выглядят больными» (well-appearing). «Не выглядящие больными» дети: активные, с сохраненным мышечным тонусом, без симптомов интоксикации. Для детей, «выглядящих нездоровыми», характерны вялость или возбужденность, отказ от еды, усиление синдрома срыгивания, рвота, апноэ, респираторные нарушения, судороги. Однако в ряде случаев отсутствие симптомов болезни не исключает начала бактериальной инфекции. На основании многоцентровых международных исследований был разработан ряд критериев, определяющих степень низкого риска наличия у ребенка тяжелой бактериальной инфекции, что позволило определить терапевтическую тактику. Эти критерии обладают высокой чувствительностью (84,4–100%), но низкой специфичностью (26,6–69%), с их помощью можно довольно точно исключить течение бактериальной инфекции, однако для диагностики бактериального процесса они недостаточно эффективны. К основным факторам риска развития бактериальной инфекции относятся: температура тела выше 38,5 °С, недоношенность, наличие пороков развития, антибактериальная терапия в течение последних 7 дней, неблагоприятный акушерский анамнез (лихорадка в родах, длительный безводный период, вагинит) [7].

Задача назначения антипиретиков у ребенка с высокой температурой тела – не снизить ее до нормальной, а добиться улучшения самочувствия ребенка. Именно улучшение качества жизни паци-

ента при лихорадке в настоящее время считается наиболее важным, что отражено в большинстве рекомендаций международных экспертов.

Так, согласно клиническим рекомендациям, разработанным Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании, была проведена стратификация риска неблагоприятного течения лихорадки у детей младше 5 лет [12, 25]. В ее основу положена клиническая характеристика пациента и в значительно меньшей степени – показатели температуры тела. Наши зарубежные коллеги рекомендуют установить причину лихорадки и во всех случаях для решения вопроса о тактике наблюдения и терапии оценивать степень риска развития тяжелого заболевания.

Высокий риск неблагоприятного течения болезни, сопровождающейся лихорадкой, можно предполагать при наличии следующих симптомов: ребенок не просыпается, пассивен, имеется выраженная слабость, пронзительный или продолжительный плач, изменения цвета кожи (бледность, синюшность), снижение тургора тела, частое и/или хрипящее дыхание, тахипноэ >60 вдохов/мин, набухание родничка, температура тела выше 39 °С (у ребенка в возрасте от 3 до 6 мес), появление красной сыпи, ригидность затылочных мышц, очаговые неврологические симптомы, судороги, рвота желтого цвета. При этом обязательно учитывают частоту сердечных сокращений (ЧСС); так, у грудного ребенка ЧСС >160 в 1 мин должно быть одним из базовых симптомов для определения тяжести течения лихорадки.

При высоком риске тяжелого заболевания показаны срочная госпитализация, посиндромный подход к терапии до установления диагноза. В случае если время транспортировки ребенка до больницы составляет больше часа, показано назначение антибиотика внутримышечно.

К критериям среднего риска неблагоприятного течения заболевания можно отнести снижение активности, трудное просыпание ребенка, плохой аппетит, подавленность, отсутствие улыбки, сухость и бледность кожных покровов, снижение диуреза, симптомы обезвоживания, раздувание крыльев носа, тахипноэ (в возрасте от 6 до 12 мес >50 вдохов/мин, от 12 мес >40 вдохов/мин). В случае среднего риска ребенку необходимо амбулаторно провести лабораторное и инструментальное обследование. При неустановленном диагнозе опираются на рекомендации, разработанные для высокого риска.

При низком риске тяжелого заболевания можно наблюдать следующее: ребенок сильно плачет или совсем не плачет, улыбается, легко просыпается; у него нормальный цвет кожных покровов, слизистые оболочки влажные. В этой ситуации рекомендуют амбулаторное лечение заболевания, вызвавшего лихорадку, в отсутствие противопоказаний – назначение антипиретиков. Если симптомы

не разрешаются в течение 2 сут, следует обратиться за медицинской помощью [12, 25].

Наши коллеги из Австралии предлагают выделять следующие тревожные симптомы у детей с лихорадкой: бледность или цианоз кожных покровов, вялость, сонливость, затрудненное просыпание, слабый или пронзительный крик, тахипноэ, нарушения при кормлении, сухость слизистых оболочек, стойкая тахикардия, время наполнения капилляров ногтевого ложа более 3 с, уменьшение тургора кожи, олигурия, выбухание родничка, ригидность затылочных мышц, очаговая неврологическая симптоматика, судороги, не бледнеющая сыпь, лихорадка ≥ 5 дней, припухлость/отек конечности или сустава, нарушение движений в конечности и др. Это позволяет выделить таких детей из общей массы как угрожаемых по развитию тяжелых заболеваний, назначить им обследование и необходимую терапию [26].

Недавно опубликован систематический обзор (AGREE II) существующих национальных руководств и документов профессиональных сообществ (National Guideline Clearinghouse; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; Canadian CPG Infobase – Clinical Practice Guidelines Database; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Australian Clinical Practice Guidelines; Guidelines International Network, руководства ВОЗ (WHO), AAP, American Academy of Pediatrics; NSW, New South Wales Ministry of Health; South African guideline, SA, South African Ministry of Health; SIP, Italian Pediatric Society), который отражает современное представление о принципах ведения пациентов с лихорадочными состояниями [27]. В том числе была проанализирована и обобщена существующая доказательная база в отношении антипиретиков. Были сформулированы общие тезисы, в которых международные эксперты единодушны:

- жаропонижающие средства показаны только в случаях дискомфорта, связанного с лихорадкой, и не с единственной целью снижения температуры тела;

- рекомендуются антипиретики парацетамол или ибупрофен, назначаемые согласно возрасту и массе ребенка;

- применение жаропонижающих средств не предотвращает фебрильные судороги или лихорадочную реакцию на вакцинацию;

- обтирания и спиртовые ванны не рекомендуются для лечения лихорадки;

- с осторожностью рекомендуется применять жаропонижающие средства у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями (печеночная недостаточность, поражение почек, сахарный диабет, заболевания сердца и тяжелое нарушение питания);

- у детей с бронхиальной астмой при лихорадке парацетамол не ухудшает тяжесть симптомов астмы.

Однако были выявлены некоторые противоречия в разных международных клинических руководствах. Большинство экспертов утверждают, что физические методы охлаждения детям с лихорадкой противопоказаны (Italian Pediatric Society, South Australian Ministry of Health, NICE, New South Wales Ministry of Health, WHO); альтернативное применение двух антипиретиков не рекомендуется, за исключением клинических руководств NICE и South Australian Ministry of Health (допустимо применять альтернативный антипиретик, только если дискомфорт после применения одного антипиретика сохраняется); минимальный возраст для введения парацетамола варьирует в разных странах (по данным SIP, NWS, SA – с рождения, по рекомендациям ВОЗ – с 2 мес, согласно руководству South African – с 3 мес); дозировки и режим дозирования антипиретиков различаются в разных странах и т.д.

Таким образом, согласно современным представлениям о лихорадке у детей основная задача педиатра – найти ее причину, выявить симптомы, которые могут свидетельствовать о риске тяжелого заболевания: определить, нуждается ли ребенок в жаропонижающей терапии, и при необходимости назначить безопасные и эффективные антипиретики.

Детям с неотягощенным преморбидным фоном, лихорадкой в пределах 38–39 °С в отсутствие выраженных явлений токсикоза антипиретики не требуются. Таким детям показано обильное питье, могут быть использованы и физические методы охлаждения (ребенка следует раскрыть и обтереть водой комнатной температуры; одежда при этом должна быть свободной и легкой; температура в комнате не более 20 °С). Однократное применение физических мер должно

продолжаться не более 30–40 мин (не подтверждено в многоцентровых исследованиях, международных и зарубежных национальных рекомендациях; D 3) [24].

Лекарственные препараты с жаропонижающей целью не должны назначаться для регулярного курсового приема несколько раз в день вне зависимости от уровня температуры, поскольку это резко изменяет температурную кривую, что может затруднить диагностику основного заболевания. При выборе лекарственного средства для детей особенно важно ориентироваться на препараты с наименьшим риском возникновения побочных эффектов. В настоящее время только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются ВОЗ и национальными программами для широкого использования в педиатрической практике [28]. Не рекомендуется чередование двух препаратов, так как это увеличивает риск передозировки и токсического эффекта [27, 29].

Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни (парацетамол с 1 мес, ибупрофен с 3 мес). Рекомендованные разовые дозы: парацетамола 10–15 мг/кг, ибупрофена – 5–10 мг/кг 3–4 раза в день [30].

Таким образом, в настоящее время, согласно международным и национальным рекомендациям, проводить лечение детей с лихорадкой необходимо не столько для снижения температуры тела, сколько для устранения дискомфорта/нарушения самочувствия. Рекомендуются в качестве антипиретиков парацетамол или ибупрофен, которые соответствуют критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Локишина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Современные аспекты терапии лихорадочных состояний у детей с острыми респираторными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 54(6): 107–114. [Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. Therapy for feverishness in infants with acute respiratory diseases: current aspects. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2009; 54(6): 107–114. (in Russ.)]
2. Локишина Э.Э. Современный взгляд на рациональную терапию лихорадки у детей. РМЖ 2013; 21(2): 103–107. [Lokshina E.E. A modern view of rational therapy for fever in children. RMJ (Russian Medical Journal) 2013; 21(2):103–107. (in Russ.)]
3. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. М.: Союз педиатров России, 2017; 320. [Baranov A.A., Tatchenko V.K., Bakradze M.D. Febrile child. Diagnostic and treatment protocols. Moscow: Union of pediatricians of Russia, 2017; 320. (in Russ.)]
4. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2010; 1008. [Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases. Saint-Petersburg: Foliant, 2010; 1008. (in Russ.)]
5. Consolini D.M. Fever in Infants and Children. 2018. <https://www.msmanuals.com/home/children-s-health-issues/symptoms-in-infants-and-children/fever-in-infants-and-children> (Accessed on January 30, 2020)
6. Храмова Е.Г., Муравьева Н.Н., Клиорина Т.А., Аким А.А. Длительный субфебрилитет в детском возрасте: современные аспекты диагностического поиска. Педиатр 2013; 4(2): 97–105. [Khramtsova E.G., Muraveva N.N., Klorina T.A., Akim A.A. Long subfebrile in childhood: modern aspects of diagnostic search. Pediatr 2013; 4(2): 97–105. (in Russ.)]
7. Hui C., Neto G., Tsertsvadze A., Yazdi F., Tricco A.C., Tsouros S. et al. Diagnosis and management of febrile infants (0–3 months). Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2012; 205: 1–297.
8. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/febrile-in-fants-diagnosis-management/research> (Accessed on January 30, 2020)
9. Niven D.J., Gaudet J.E., Laupland K.B., Mrklas K.J., Roberts D.J., Stelfox H.T. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 768. DOI: 10.7326/M15-1150
10. Ward M.A., Hannemann N.L. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infec-

- tious Diseases, 8th ed, Cherry J.D., Harrison G., Kaplan S.L. et al. (eds). Elsevier, Philadelphia, 2018; 52.
11. Schmitt B.D. Fever in childhood. *Pediatrics* 1984; 74: 929.
 12. Infancy: First week visit (3 to 5 days). In: Bright Futures. Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents, 4th ed, Hagan J.F., Shaw J.S., Duncan P.M. (eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, 2017; 361.
 13. National Institute for Health and Care Excellence. Feverish illness in children (CG160). 2013. <http://guidance.nice.org.uk/CG160> (Accessed on January 30, 2020).
 14. Paes B.F., Vermeulen K., Brohet R.M., van der Ploeg T., de Winter J.P. Accuracy of tympanic and infrared skin thermometers in children. *Arch Dis Child* 2010; 95: 974. DOI: 10.1136/adc.2010.185801
 15. Freed G.L., Fraley J.K. Lack of agreement of tympanic membrane temperature assessments with conventional methods in a private practice setting. *Pediatrics* 1992; 89: 384.
 16. Hay A.D., Peters T.J., Wilson A., Fahey T. The use of infrared thermometry for the detection of fever. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 448.
 17. Ward M.A., Hannemann N.L. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry J.D., Harrison G., Kaplan S.L. et al. (eds). Elsevier, Philadelphia, 2018; 52.
 18. Titus M.O., Hulsey T., Heckman J., Losek J.D. Temporal artery thermometry utilization in pediatric emergency care. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 190. DOI: 10.1177/0009922808327056
 19. Teller J., Ragazzi M., Simonetti G.D., Lava S.A. Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatr* 2014; 103:e80. DOI: 10.1111/apa.12464
 20. Non-contact thermometers for detecting fever: A review of clinical effectiveness. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2014. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2014/RC0610%20Non-contact%20Thermometers%20Final.pdf> (Accessed on January 30, 2020)
 21. Teran C.G., Torrez-Llanos J., Teran-Miranda T.E., Balderama C., Shah N.S., Villarroel P. Clinical accuracy of a non-contact infrared skin thermometer in paediatric practice. *Child Care Health Dev* 2012; 38: 471. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2011.01264.x
 22. FUS Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based clinical care guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less. 2010. <http://www.cincinnatichildren.org/svc/alpha/h/healthpolicy/evbased/default.htm>. (Accessed on January 30, 2020)
 23. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(2): 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2014; 13(2): 55–64. (in Russ.)]
 24. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002; 69. [Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. The scientific and practical program of Union of pediatricians of Russia. Moscow: International Fund for Maternal and Child Health, 2002; 69. (in Russ.)]
 25. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. Минздрав РФ. Союз педиатров России. Российское общество скорой медицинской помощи. М.: 2015, 10. [Federal Clinical Guidelines for Providing Emergency Medical Care for Acute Fever in Children. Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. Russian Society for Emergency Medicine. Moscow, 2015; 10. (in Russ.)]
 26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. NICE Clinical Guideline 143. London, UK: NICE, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143> (Accessed on January 30, 2020)
 27. Clinical Practice Guidelines of The Royal Children's Hospital Melbourne: Febrile child. August 2018.
 28. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Febrile_Child/ (Accessed on January 30, 2020.)
 29. Chiappini E., Bortone B., Galli L., de Martino M. *BMJ Open* 2017; 7: e015404. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015404
 30. The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/ WHO/ ARI/ 93.90. WHO Geneva, 1993; 17. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58266> (Accessed on January 30, 2020.)
 31. Hay A.D., Redmond N.M., Costelloe C., Montgomery A.A., Fletcher M., Hollinghurst S. et al. Paracetamol and Ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009; 13(27): iii–iv, ix–x, 1–163. DOI: 10.3310/hta13270
 32. Генне Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии. *РМЖ* 2003; 11(1): 31–37. [Genne N.A., Zaytseva O.V. Ideas about the mechanisms of fever in children and the principles of antipyretic therapy. *RMJ (Russian Medical Journal)* 2003; 11(1): 31–37. (in Russ.)]

Поступила: 13.02.2020

Received on: 2020.02.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа

Н.М. Богданова¹, А.И. Хавкин², О.Л. Колобова¹

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type

N.M. Bogdanova¹, A.I. Khavkin², O.L. Kolobova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

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

Лактоза (β-галактозил-1,4 глюкоза) — молочный сахар, основной дисахарид грудного молока человека и молока млекопитающих. Кишечная дисахаридаза — лактаза — катализирует гидролиз лактозы. Биологическую функцию фермента контролирует ген лактазы *LCT*. Возрастная генетически обусловленная особенность экспрессии дисахарида, эпигенетические факторы и естественный отбор индивидуумов с сохраняющейся толерантностью к молочному сахару на протяжении всей жизни разделили популяцию человека по гену *LCT* на два фенотипа: лактазаперсистентный (устойчивый к лактозе, *lactase persistent*) и лактазанеустойчивый (*lactase non-persistent*). Существуют противоречивые данные, что последний вариант фенотипа ассоциирован с низкой абсорбцией кальция и развитием остеопороза. Показано, что регулярное употребление ферментированных пробиотических молочных продуктов лицами с фенотипом *lactase non-persistence* обеспечивает накопление пиковой минерализации костной ткани и профилактику остеопороза.

Ключевые слова: дети, лактоза, лактаза, непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, первичная гиполактазия взрослого типа, минеральная плотность костной ткани, пробиотики, ферментированные молочные продукты, диетотерапия.

Для цитирования: Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 160–168. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–160–168

Lactose (β-galactosyl-1,4 glucose) is milk sugar, the main disaccharide of human and other mammalian breast milk. Lactase is intestinal disaccharidase that catalyzes the lactose hydrolysis. The lactase gene *LCT* controls biological function of the enzyme. The age-related genetically determined feature of disaccharide expression, epigenetic factors, and natural selection with persistent tolerance to milk sugar throughout lifetime has divided the human population according to the *LCT* gene into two phenotypes: lactase persistent and lactase non-persistent. There is conflicting evidence that the latter phenotype is associated with low calcium absorption and the development of osteoporosis. The regular use of fermented probiotic dairy products by individuals with the lactase non-persistence phenotype ensures the accumulation of peak bone mineralization and prevents osteoporosis.

Key word: children, lactose, lactase, lactose intolerance, lactase deficiency, primary adult-type hypolactasia, bone mineral density, probiotics, fermented dairy products, diet therapy.

For citation: Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2020; 65:(3): 160–168 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–160–168

Дисахарид лактоза и кишечная дисахаридаза лактаза

Лактоза (β-галактозил-1,4 глюкоза) — основной дисахарид в грудном молоке и молоке млекопитающих. Биологическая роль молочного сахара многогранна. Он входит в состав коферментов, участвует в синтезе белков, жиров, играет важную роль в процессе внутриклеточного обмена, служит

прекрасным питательным субстратом для роста индигенной микробиоты, в первую очередь бифидобактерий. Кроме того, дисахарид обладает привлекательными нутритивными свойствами, такими как относительно низкие сладость, калорийность и гликемический индекс, а также минимальная кариогенность по сравнению с другими простыми сахарами. Основным продуктом бактериального гидролиза лактозы — молочная кислота, которая подав-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Богданова Наталья Михайловна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4516-4194

e-mail: natasha.bogdanov@mail.ru

Колобова Оксана Леонидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной пе-

диатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6980-8046

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

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ляет развитие гнилостных процессов и увеличивает абсорбцию витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, кальция, фосфора и магния [1].

Кишечная дисахаридаза (лактаза-флоризингидролаза, или лактаза), катализирующая гидролиз молочного сахара до глюкозы и галактозы, относится к семейству β -галактозидаз и синтезируется зрелыми энтероцитами. Высокую активность фермента обеспечивают глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, соматотропин, инсулин; факторы роста (пептидные, трансформирующие α и β , эпидермальный), биогенные амины, короткоцепочечные жирные кислоты, нуклеотиды и некоторые аминокислоты (глутамин, аргинин, орнитин) [2].

Наиболее высокая экспрессия фермента наблюдается в середине тощей кишки. Дисахаридаза встроена в апикальную мембрану энтероцитов и состоит из двух идентичных внеклеточных полипептидных цепей 160 kDa, а также короткой интрацитоплазматической части [3]. Биологическую функцию фермента кодирует ген лактазы (*LCT*), расположенный на длинном плече хромосомы 2 (регион 2q21) [4]. В процессе роста и развития ребенка активность фермента снижается, вызывая состояние лактазанеустойчивости (lactase non-persistence, LNP), или гиполактазию взрослого типа, что ведет к непереносимости лактозы с развитием абдоминальных и системных симптомов при употреблении молочных продуктов [5, 6].

Биосинтез кишечного фермента начинается антенатально на 10–12-й неделе гестации и к 26–34-й неделе его экспрессия составляет примерно 30% от таковой у новорожденных 36–38 нед гестации [2]. Максимальная активность дисахаридазы у здорового доношенного ребенка приходится на 2–4 мес грудного вскармливания. В дальнейшем возможны поэтапное генетически детерминированное снижение активности фермента и возникновение гастроинтестинальных симптомов, так называемая физиологическая мальабсорбция лактозы [7]. Существует мнение, что данное состояние в младенчестве оказывает благоприятное пробиотическое действие на пролиферативный рост бифидобактерий, целостность слизистой оболочки кишки и формирование адаптивного иммунитета [8].

Эволюционная особенность возрастного угасания активности фермента расшифрована с помощью молекулярной генетики. В гене *LCT* идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) [9]. Полиморфизм 13910C>T (rs4988235) расположен на 13,9 кб выше гена *LCT* в 13-м интроне соседнего гена *MCM6*. Аллель 13910T (доминантный) коррелирует с состоянием лактазной персистенции (LP) в европейских популяциях. Индивидуумы с этим аллелем имеют более высокие уровни транскриптов гена *LCT* в энтероцитах по сравнению с лицами, несущими аллель С (рецессивный).

Другой SNP – *LCT* 22018G>A (для африканской популяции), в котором доминирующим является аллель А, демонстрирует некоторую ассоциацию с фенотипом LP/LNP. Гомозиготность по рецессивным аллелям (13910C и 22018G) гена *LCT* определяет лактазанеустойчивый (lactase non-persistent) генотип (LNP) [10, 11].

Распространенность первичной гиполактазии взрослого типа в различных регионах мира меняется от 1–3% у народов северо-запада Европы до 90–100% у коренного населения Африки, Азии и Латинской Америки. На территории Российской Федерации число лиц с фенотипом LNP варьирует от 35% в некоторых группах русских до 95% у коренного населения Сибири и Дальнего Востока [12].

Клинические проявления первичной гиполактазии могут проявляться у детей после 5–6 лет, и тогда у них диагностируют непереносимость лактозы [13–16]. При определенных условиях (кратность и/или количество потребления лактозы, состояние энтероцитов, кишечной моторики и микробиоты и др.) симптомы непереносимости лактозы не развиваются, даже в более старшем возрасте [17].

Некоторые люди сохраняют активность дисахаридазы на протяжении всей жизни [11]. Популяционная геномика предполагает, что способность переваривать лактозу после младенчества появилось примерно в период Евразийского бронзового века (3000–1000 г. до н. э.) [18]. Это связывают с мутацией в гене лактазы, которая произошла у народностей, занимавшихся разведением сельскохозяйственных животных для производства молока (коровы, козы, буйволы, овцы и др.). В процессе филогенеза на протяжении более 5000 лет регулярное употребление молока и кисломолочных продуктов содействовало отбору субъектов, способных переносить лактозосодержащие продукты питания за пределами периода раннего детства [19]. Кроме того, не исключена вероятность влияния эпигенетических факторов, которые могли привести к изменениям экспрессии гена *LCT* и изменению частоты аллельных вариантов в популяции – дрейф генов [20–23].

Таким образом, возрастная генетически обусловленная особенность активности дисахаридазы, влияние эпигенетических факторов и естественный отбор индивидуумов, толерантных к молочному сахару на протяжении всей жизни, разделили людей по гену *LCT* на два фенотипа: лактазаустойчивый, или персистентный (lactase-persistent – LP), и лактазанеустойчивый (lactase non-persistent – LNP) [11].

Определения и классификация

Международная терминология предусматривает использование следующих формулировок [13, 24].

Гиполактазия – любой дефицит ферментативной активности кишечной лактазы как по генетическим, так и любым другим вторичным причинам

из-за поражения слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки.

Мальдигестия лактозы – неэффективное переваривание лактозы ввиду дефицита фермента лактазы.

Мальабсорбция лактозы – неэффективное всасывание лактозы из-за ее мальдигестии, так как лактоза не может быть поглощена в переваренной форме.

Непереносимость (интолерантность) лактозы – желудочно-кишечные симптомы вследствие мальабсорбции лактозы, включающие метеоризм, флатуленцию, спазматические боли, диарею и, редко, рвоту [25]. Часто термины «мальдигестия» и «мальабсорбция» заменяют на «непереносимость лактозы», что не совсем правильно.

Лактазная устойчивость (lactase persistence) – доминантная генетическая особенность детей старшего возраста и взрослых, сохраняющих способность переваривать лактозу в течение взрослой жизни.

Снижение лактазной устойчивости (первичная генетическая гиполактазия взрослого типа – фенотип lactase non-persistent) – врожденное генетически детерминированное снижение кишечной (тканевой) активности лактазы.

В отечественной литературе лактазная недостаточность определена как наиболее частая форма дисахаридазной недостаточности, развивающаяся в результате снижения продукции фермента лактазы энтероцитами слизистой оболочки тонкой кишки, под воздействием как врожденных, так и приобретенных факторов, протекающая скрыто или с клиническими проявлениями [26, 27]. Снижение активности фермента бывает полным (алактазия) или частичным (гиполактазия).

В МКБ-0 даны следующие коды:

E73.0 – врожденная недостаточность лактазы;

E73.1 – вторичная недостаточность лактазы;

E73.8 – другие виды непереносимости лактозы;

E73.9 – непереносимость лактозы неуточненная.

Первичная гиполактазия взрослого типа и минеральная плотность костной ткани

Многочисленные данные свидетельствуют, что низкая активность лактазы может ухудшить абсорбцию кальция и тем самым нарушить процесс накопления оптимальной пиковой костной массы. Опубликовано несколько докладов, посвященных взаимосвязи лактазанеустойчивого фенотипа (lactase non-persistent) с низкой минеральной плотностью костной ткани и риском развития остеопении и остеопороза (переломов) у взрослых. Анализ состояния минеральной плотности костной ткани, проведенный у женщин в постменопаузе и у пожилых людей, гомозиготных по аллелю С гена *LCT*, выявил у них более низкие показатели минерализации и более высокую частоту переломов по сравнению с таковыми у лиц с иными генотипами гена лактазы [28, 29]. Однако эти результаты противоречили другим исследова-

ниям, выполненным в тех же популяциях людей, но у относительно молодых субъектов [30–33].

N. Enattah и соавт. (2004) [32], оценивая пиковую костную массу и скорость костного метаболизма у лиц молодого возраста с диагностированной мальдигестией лактозы, обратили внимание на то, что врожденная гиполактазия и мальдигестия лактозы не изменяют абсорбцию кальция и скорость костного метаболизма, а также не влияют на формирование пиковой костной массы. Более того, авторы отметили, что генотип *LCT* 13910CC не может служить фактором риска переломов при нагрузке в этой группе людей и, что низкое потребление кальция, а не недостаточное его всасывание – основная причина, которая лежит в генезе снижения костной массы у респондентов с предполагаемой или подтвержденной врожденной гиполактазией и непереносимостью лактозы [32–34].

В своей работе M. Laaksonen и соавт. (2009) [33] представили корреляцию между фенотипом lactase non-persistence (генотип *LCT* 13910CC) и частотой полного или частичного исключения из рациона молока у этих людей в зрелые годы, вне зависимости от пола и возраста. Авторы также выявили ассоциацию между данным генотипом и низким уровнем поступления в организм кальция, белка, лактозы и витамина D. При этом авторы обратили внимание, что употребление указанных нутриентов в составе сыра или ферментируемых молочных продуктов не различалось у лиц с разными генотипами. Данное исследование предполагает, что использование культивированной или заквашенной молочной продукции может стать одним из способов предотвращения симптомов интолерантности лактозы [33].

S. Tolonen и соавт. (2011) [35] определили самую высокую плотность костной ткани в дистальном отделе большеберцовой кости у молодых людей с генотипом *LCT* 13910TT. Другие параметры кости или переломы в результате слабых воздействий авторы не связали с данным генотипом [35].

W. Koek и соавт. (2010) [36] в дополнение к антропометрическому показателю роста, состоянию минеральной плотности костной ткани и кальциевому гомеостазу провели анализ взаимосвязи наличия полиморфизма рецепторов витамина D (VDR) у пожилых людей с различными генотипами гена *LCT*. Данный анализ не выявил ассоциаций у пожилых лиц, принадлежащих к разным генотипам, с минеральной плотностью шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, а также с риском переломов. Ни для одного из изученных параметров не наблюдалось взаимодействия между полиморфизмами 13910T>C и гаплотипом VDR block 51. В результате исследования установлено, что аллель С указанного полиморфизма, вызывающий непереносимость лактозы, связан с более низким употреблением кальция с пищей и уровнем

кальция в сыворотке крови, но не с минеральной плотностью костной ткани или переломами [36].

Таким образом, чтобы обеспечить оптимальную минеральную плотность костной ткани лицам с фенотипом *lactase non persistent*, необходимо в их рацион систематически включать молочную продукцию. Поскольку именно молоко и продукты его переработки служат основным источником биодоступных солей кальция, а наличие в них лактозы и молочной кислоты улучшает их усвоение.

Основные принципы диетотерапии при первичной гиполактазии взрослого типа

У респондентов с гиполактазией взрослого типа (фенотип *lactase non-persistence*) прием лактозосодержащих продуктов зависит от клинических проявлений. Как правило, дети раннего и дошкольного возраста хорошо переносят эти продукты [37]. В более старшем возрасте, когда происходит генетически детерминированное снижение экспрессии фермента с возможными клиническими проявлениями интолерантности лактозы, употребление лактозосодержащих продуктов несколько ограничивают, но не исключают полностью!

После первоначально лактозолимитированной диеты количество дисахарида постепенно увеличивают в рационе до тех пор, пока не будет достигнут порог переносимости лактозы у пациента. На этом этапе для предотвращения развития симптомов интолерантности лактозы следует придерживаться следующих правил [11]:

- использовать максимально ферментированные (йогурты и другие кисломолочные продукты) и «зрелые» молочные продукты, в которых лактоза частично или полностью удалена в процессе изготовления (сливочное масло, мягкие и твердые сыры);
- употреблять лактозосодержащие продукты вместе с другими, преимущественно зерновыми блюдами и продуктами (например, каша с добавлением молока, молоко с булочкой и т.д.);
- распределять равномерно в течение дня потребление максимально допустимой дозы лактозы.

Выполнение этих правил повышает общую переносимость дисахарида, так как замедляет его гидролиз в тонкой кишке.

Р.А. Lapidés и соавт. (2018) [37] в обзоре научной литературы, посвященной проблеме интолерантности лактозы, приводит свидетельства того, что однократная доза лактозы 11–12 г (эквивалентна количеству лактозы, содержащейся примерно в одном стакане молока – 240 мл), вводимая самостоятельно на голодный желудок, не вызывает даже незначительных гастроинтестинальных симптомов у лиц с непереносимостью или мальдигестией лактозы, независимо от возраста и пола [37]. Молочный сахар в объеме 15–18 г хорошо усваивается, если его употребляют вместе с другими продуктами

(зерновые, сахароза). У большинства индивидуумов с фенотипом *lactase non-persistence* одномоментное употребление молочного сахара в количестве 18 г и более может спровоцировать развитие симптомов лактазной недостаточности [37].

Возможность использования ферментированных молочных продуктов у лиц с фенотипом *lactase non persistent* и непереносимостью лактозы

Еще в 1974 г. было высказано мнение, что кисломолочные продукты могут быть полезны для пациентов с непереносимостью лактозы [38]. Это утверждение относится не только к молочным изделиям с длительной ферментацией (сыр, творог, сливочное масло), в которых лактоза практически отсутствует, но и к продуктам с коротким процессом брожения, таким как йогурт и (или) ферментированное молоко, в которых большинство молекул дисахарида сохранено. Усвоение данных продуктов обусловлено, во-первых, наличием в них живых микробиологических культур, способных производить гидролиз молочного сахара, во-вторых, сапленментацией соответствующим бактериальным ферментом (β -галактозидаза), полученным лабораторно. Этот бактериальный фермент способен расщепить лактозу *in situ* в тонкой кишке [39]. Следует помнить, что в пастеризованных йогуртах и ферментированном молоке заквасочные микроорганизмы не обладают β -галактозидазной активностью, поскольку в процессе тепловой обработки они теряют столь важный микробиологический эффект

В последнее время за счет растущего числа соответствующих исследований увеличивается доказательная база того, что включение в рацион кисломолочной пробиотической продукции облегчает клинические симптомы интолерантности лактозы [40, 41].

По определению кисломолочные пробиотические продукты – это продукты, которые изготовлены с использованием заквасочных микроорганизмов и обогащены (путем добавления в процессе сквашивания и/или после него) пробиотическими микроорганизмами как в монокультурах, так и в ассоциациях. Содержание заквасочных (молочнокислых) бактерий в продукте на конец срока годности должно быть не менее 10^7 КОЕ/см³, пробиотических – не менее 10^6 КОЕ/см³ [42].

К молочнокислым микроорганизмам, используемым в молочной промышленности, относятся представители семейства *Lactobacillaceae* (лактобациллы) и семейства *Streptococcaceae* (лактококки, или молочнокислые стрептококки). Для ферментации молока в промышленных масштабах применяют *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei* (семейство лактобацилл) и *Streptococcus thermophilus* (семейство молочнокислых стрептококков). *S. thermophilus* обладает уникальным природным свойством перерабатывать лактозу.

В ряде исследований протестированы пробиотические штаммы микроорганизмов. Так, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника употребление *Lactobacillus plantarum* в течение 4 нед обеспечивало эффективное уменьшение метеоризма и абдоминальной боли [43]. Прием *Lactobacillus acidophilus* у аналогичного контингента больных способствовал существенному ослаблению болей в животе и симптомов кишечного дискомфорта [44]. После 2 мес лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника мультиштабным симбиотиком (в составе *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus plantarum* W21, *Lactococcus lactis* W19 и инулина) у них было отмечено достоверное снижение уровня фекального кальпротектина по сравнению с исходным [45].

Клиническая польза приема кисломолочной пробиотической продукции для купирования гастроинтестинальных симптомов зависит от количества и активности фермента β-галактозидазы, продуцируемого пробиотическими штаммами как лактобацилл, так и бифидобактерий [46–49]. Доказанная в доклинических и клинических исследованиях β-галактозидазная активность пробиотических штаммов представлена в таблице. Результаты измерения активности бактериального фермента конкретных пробиотических штаммов свидетельствуют, что продукция β-галактозидазы высокоспецифична.

С учетом изложенного в настоящее время существует «окно возможностей» для разработки пробиотических продуктов и пищевых добавок, которые могут помочь редуцировать симптомы непереносимости лактозы у пациентов с фенотипом lactase non-persistent. Это считается одной из областей с наиболее

Таблица. Доказанная в доклинических и клинических исследованиях β-галактозидазная активность нескольких пробиотических штаммов

Table. Β-galactosidase activity of several probiotic strains proven in preclinical and clinical studies

Пробиотические штаммы	Уровень активности β-галактозидазы
<i>Bifidobacterium lactis</i> W52	++++
<i>Bifidobacterium lactis</i> W51	+++
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W22	+++++
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W70	+++++
<i>Lactobacillus brevis</i> W78	+
<i>Lactobacillus casei</i> W20	+
<i>Lactobacillus casei</i> W79	++
<i>Lactobacillus plantarum</i> W21	+
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> W71	+
<i>Lactobacillus salivarius</i> W24	+++++
<i>Lactococcus lactis</i> W19	+

подтвержденными клиническими эффектами пробиотиков, а, следовательно, хорошим потенциалом для их использования [50].

Кисломолочные продукты в рационе детей раннего возраста традиционно имеются, начиная с 8-го месяца жизни. Они отличаются наличием заквасочных микроорганизмов и способом приготовления, что и определяет их конечные свойства. При этом среди кисломолочных продуктов можно определить базовые, обогащенные и продукты функционального питания.

Базовые продукты содержат живые бактерии и служат источниками основных пищевых веществ и витаминов, но, как правило, обладают коротким сроком годности. Продукты функционального питания, помимо питательных свойств, обладают способностью оказывать доказанное положительное влияние на здоровье, благодаря пищевым волокнам, жирным кислотам, витаминам и другим микронутриентам. Среди продуктов функционального питания особое внимание уделяется пробиотическим.

Важным отличием адаптированных кисломолочных продуктов от неадаптированных является также их невысокая кислотность (50–70°Т против 60–100°Т в случае неадаптированных продуктов). Важно подчеркнуть, что кисломолочные продукты служат не только источником многих необходимых ребенку пищевых веществ, причем в легкоусвояемой форме, но проявляют и ряд других важных физиологических эффектов: оказывают антиинфекционное действие, активируют продукцию некоторых видов интерлейкинов, интерферона-гамма, низина, болгарикана и др., содержат молочную кислоту, обеспечивают усвоение лактозы при лактазной недостаточности, повышают усвоение белков, снижают активность ферментов, участвующих в образовании желчных кислот – потенциальных проканцерогенов [51–53].

Особое внимание следует обратить на благоприятное влияние на состояние кишечной микробиоты: кисломолочные продукты подавляют (по конкурентному механизму) рост патогенных микроорганизмов в толстой кишке [54]. Этот эффект кисломолочных продуктов в сочетании с их способностью влиять на GALT-систему младенцев, а также с бактерицидным действием молочной кислоты лежит в основе защитного эффекта кисломолочных смесей при кишечных инфекциях [55]. Предполагают, что определенный вклад в антиинфекционное действие кисломолочных продуктов вносит также их способность продуцировать особые антибиотики, в частности низин (ацидофильные смеси), болгарикан (йогурты) и др. Что касается влияния на иммунный ответ, то он хорошо изучен в отношении кисломолочных продуктов, принадлежащих к числу пробиотических, но мало исследован в случае классических продуктов (в частности, кефира), не относящихся к группе пробиотических [56].

Наряду с антиинфекционным эффектом кисломолочные продукты оказывают благоприятное действие на моторику кишечника, что можно использовать для нормализации его функции.

Преимущества кисломолочных продуктов перед пресными аналогами заключаются также в более высокой усвояемости молочного белка и сниженном уровне лактозы, связанным с ее частичным расщеплением под влиянием соответствующих ферментов микроорганизмов в процессе брожения. Переносимость детьми с лактазной недостаточностью кисломолочных продуктов по сравнению с цельным молоком обусловлена не только сниженным уровнем лактозы, но и сохранением в ряде продуктов достаточно высокой лактазной активности кисломолочных бактерий [2, 53].

Кисломолочные продукты полезны в питании детей с пищевой аллергией, которые нередко хорошо их переносят, несмотря на выраженные аллергические реакции на цельное коровье молоко [55]. Вероятно, в ходе кисломолочного брожения происходит частичный протеолиз молочных белков с деструкцией их антигенных детерминант.

Таким образом, кисломолочные продукты характеризуются высокой пищевой ценностью и значительной физиологической активностью. В связи с этим вполне обосновано их широкое применение в питании здоровых детей раннего возраста, в лечебном питании детей при заболеваниях кишечника, лактазной недостаточности и других заболеваниях. Однако при этом необходим строго дифференцированный подход к назначению кисломолочных продуктов детям раннего возраста: детям первых месяцев жизни показано назначение в качестве заменителей грудного молока только адаптированных кисломолочных смесей, которые должны составлять не более 50% от рекомендуемого ребенку общего объема молочной части рациона. Большое количество кисломолочных продуктов может вызвать у младенцев нарушения кислотно-основного баланса и функций желудочно-кишечного тракта, в том числе усиление срыгиваний. Эти нарушения особенно легко могут возникать у детей первых недель жизни.

Следует подчеркнуть, что в последние годы наряду с кисломолочными продуктами широкое распространение получили так называемые пробиотические продукты, причем нередко происходит смешение этих понятий. Под пробиотиками в настоящее время понимают «живые микробные добавки к пище, которые улучшают здоровье организма хозяина путем нормализации баланса микроорганизмов в питании» [57, 58], «живые микроорганизмы, которые при их употреблении человеком в адекватных количествах оказывают благоприятное влияние на здоровье». Несмотря на некоторые отличия в этих более поздних определениях, они указывают на то, что пробиотики являются живыми микроорганизмами, причем

для проявления их эффектов необходимо их поступление в организм в адекватных дозах. К числу важнейших физиологических эффектов пробиотиков относятся следующие:

1. Нормализация состояния кишечной микрофлоры, которая характеризуется стимуляцией роста «полезных» микроорганизмов – бифидо- и лактобактерий и угнетением роста условно-патогенной флоры. В основе этого эффекта пробиотиков лежат различные механизмы, среди которых прежде всего следует выделить их способность к конкуренции с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за места связывания с рецепторами энтероцитов.

2. Способность улучшать состояние кишечного эпителия путем стимуляции образования защитного слоя муцинов (в частности, за счет индукции экспрессии гена муцина в кишечнике), а также за счет способности пробиотиков восстанавливать нарушенную проницаемость эпителия.

3. Способность к модуляции иммунного ответа; в основе этого эффекта пробиотиков лежит, очевидно, их влияние на продукцию цитокинов, фагоцитарную активность, продукцию антител и естественных киллеров.

4. Способность пробиотиков к регуляции моторики кишечника, проявляющаяся в случае как ее замедления, так и усиления.

5. Способность пробиотиков улучшать всасывание лактозы, кальция (и тем самым повышать плотность костей), оказывать гипохолестеринемическое действие.

Лечебные эффекты кисломолочных продуктов и пробиотических продуктов в значительной мере сходны, причем пробиотические продукты включают значительное число кисломолочных. Вместе с тем не все кисломолочные продукты, в частности кефир, являются пробиотическими и, напротив, не все пробиотические продукты – кисломолочными. В частности, в последние годы созданы также пресные молочные продукты (молоко, «последующие» молочные смеси и др.), обогащенные пробиотиками, и немолочные продукты, содержащие пробиотические микроорганизмы, например, каши. Одним из отличительных признаков кисломолочных продуктов служат их низкое рН и кислый вкус, однако это необязательные признаки пробиотических продуктов.

Современное производство продуктов детского питания учитывает изложенные характеристики пробиотических штаммов, применяя их для создания инновационных кисломолочных продуктов, включающих про- и пребиотики. Например, детские йогурты «ФрутоНяня» обогащены *Bifidobacterium lactis* BB-12 (BB-12®) и инулином, биолакта «ФрутоНяня» содержат *Lactobacillus acidophilus* LA-5® в количестве

* CHR. HANSEN BB-12®, LA-5™ и CHR. HANSEN LA-5® принадлежат Chr. Hansen (A/S)

не менее 10^7 КОЕ/г. В процессе изготовления детских кисломолочных продуктов «ФрутоНяня» используются высококачественные заквасочные культуры *Lactobacillus (bulgaris* и *acidophilus* соответственно) и *Streptococcus thermophilus*. Кроме того, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат инулин. В состав йогуртов и биолактов «ФрутоНяня» входят также натуральные пюре из фруктов и ягод, которые содержат пищевые волокна, органические кислоты, натуральные сахара, витамины и минеральные вещества, полезные для ребенка. Таким образом, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат в своем составе пре- и пробиотики, применение которых способствует укреплению здоровья человека, что доказано в многочисленных исследованиях. Кисломолочные продукты «ФрутоНяня» не адаптированы, разрешены в питании детей старше 8 мес. Как иллюстрация к изложенному можно привести результаты собственного проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования [55, 56]. Была выполнена оценка эффективности

йогурта «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую вирусную инфекцию. Анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевых «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиками и пробиотиками, детьми старше 8 мес жизни способствовал следующим положительным эффектам:

- улучшению пищеварения и нормализация моторики желудочно-кишечного тракта;
- нормализации состава микрофлоры после антибактериальной терапии;
- стимуляции синтеза таких защитных факторов, как секреторный иммуноглобулин А и лизоцим.

Таким образом, пробиотические и кисломолочные продукты в настоящее время можно считать важными компонентами рациона ребенка раннего возраста, которые должны использоваться как у практически здоровых детей, так и в качестве основного профилактического продукта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Остроумова Т.А.* Химия и физика молока. Учебное пособие. Кемеровский технологический институт пищевой промышленности. Кемерово, 2004; 196. [*Ostroumova T.A.* Chemistry and physics of milk. Textbook. Kemerovo Technological Institute of the Food Industry. Kemerovo, 2004;196. (in Russ.)]
2. *Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В.* Мальабсорбция лактозы. В кн. Руководство по перинатологии: в 2 томах. Под ред. *Д.О. Иванова*. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Информ-Навигатор, 2019; 2: 911–920. [*Ivanov D.O., Novikova V.P., Petrenko Yu.V.* Lactose malabsorption. In: Guide to perinatology. *D.O. Ivanov* (ed.). SPb.: Inform-Navigator, 2019; 2: 911–920. (in Russ.)]
3. *Norén O., Sjöström H.* Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr* 2001; 45: 156–160. DOI: 10.3402/fnr.v45i0.1798
4. *Harvey C.B., Fox M.F., Jeggo P.A., Mantei N., Povey S., Swallow D.M.* Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet* 1993; 57: 179–185. DOI: 10.1111/j.1469–1809.1993.tb01593.x
5. *Ballard O., Morrow A.L.* Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin* 2013; 60: 49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
6. *Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miquel J.F.* The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open* 2011; 1(1): e000125. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000125
7. *Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F. et al.* The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 168–174. DOI: 10.3109/00365520903414176
8. *West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L., in-FLAME Microbiome Interest Group.* The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.012
9. *Wang Y., Harvey C.B., Hollox E.J., Phillips A.D., Poulter M., Clay P. et al.* The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterol* 1998; 114: 1230–1236. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70429-9
10. *Amiri M., Diekmann L., Von Köckritz-Blickwede M., Naim H.* The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients* 2015; 7: 7209–7230. DOI: 10.3390/nu7095332
11. *Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J.* Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 113–121. DOI: 10.2147/CEG.S32368
12. *Соколова М.В., Васильева Е.В., Козлов А.И., Ребриков Д.В., Сенкеева С.С., Кожекбаева Ж.М. и др.* Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. Экологическая генетика 2007; 5(3): 25–35. [*Sokolova M.V., Vasiliev E.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeeva S.S., Kozhekbaeva Z.M. et al.* C/T polymorphism-13910 of the regulatory region of the lactase gene and the prevalence of hypolactosis in populations of Eurasia. *Ekologicheskaya genetika* 2007; 5(3): 25–35. (in Russ.)] DOI: 10.17816/ecogen5325-34
13. *Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka S.R., Fox M.* Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Unit Eur Gastroenterol J* 2013; 1: 151–159. DOI: 10.1177/2050640613484463
14. *Ingram C.J., Mulcare C.A., Itan Y., Thomas M.G., Swallow D.M.* Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence *Hum Genet* 2009; 124(6): 579–591. DOI: 10.1007/s00439-008-0593-6
15. *Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D.* Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(2): 93–103. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
16. *Robayo-Torres C.C., Nichols B.L.* Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev* 2007; 65(2): 95–98. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00286.x
17. *Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M., Wang Y., Rossi M., Auricchio S. et al.* Lactase haplotype frequencies in Cauca-

- sians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 215–223. DOI: 10.1046/j.1469-1809.1998.6230215.x
18. *Allentoft M.E., Sikora M., Sjögren K.G., Rasmussen S., Rasmussen M., Stenderup J. et al.* Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature* 2015; 522: 167–172. DOI: 10.1038/nature14507
 19. *Simoons F.J.* Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 695–710. DOI: 10.1007/bf02235991
 20. *Wahlqvist M.L.* Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24(Suppl 1):S21–S25. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.04
 21. *Troelsen J.T.* Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1723: 19–32. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.02.003
 22. *Rasinperä H., Savilahti E., Enattah N.S., Kuokkanen M., Tötterman N., Lindahl H. et al.* A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; 53: 1571–1576. DOI: 10.1136/gut.2004.040048
 23. *Rasinperä H., Kuokkanen M., Kolho K.L., Lindahl H., Enattah N.S., Savilahti E.* Transcriptional down regulation of the lactase (*LCT*) gene during childhood. *Gut* 2005; 54: 1660–1661. DOI: 10.1136/gut.2005.077404
 24. *Szilagyi A.* Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients* 2015; 7(8): 6751–6779. DOI: 10.3390/nu7085309
 25. *Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F.* Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* 2018; 10(11). DOI: 10.3390/nu10111599
 26. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ (изд. перераб. и дораб. 4-е, переработанное и дополненное). М., 2019; 209. [National program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation (4th edition, revised and supplemented). Moscow, 2019; 209. (in Russ.)]
 27. *Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Боровик Т.Э. и др.* Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. *Вопросы детской диетологии* 2016; 14(1): 64–69. [*Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Gerasikina V.P., Belmer S.V., Gasilina T.V., Borovik T.E. et al.* The working protocol for the diagnosis and treatment of lactase deficiency in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 14(1): 64–69. (in Russ.)]
 28. *Bácsi K., Kósa J.P., Lazáry A., Balla B., Horváth H., Kis A. et al.* *LCT* 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 639–645. DOI: 10.1007/s00198-008-0709-9
 29. *Enattah N.S., Sulkava R., Halonen P., Kontula K., Järvelä I.* Genetic variant of lactase-persistent C/T-13910 is associated with bone fractures in very old age. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 79–82. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53014.x
 30. *Enattah N., Pekkarinen T., Välimäki M.J., Löytyniemi E., Järvelä I.* Genetically defined adult-type hypolactasia and self reported lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in Finnish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1105–1111. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602219
 31. *Gugatschka M., Hoeller A., Fahrleitner-Pammer A., Dobnig H., Pietschmann P., Kudlacek S., Obermayer-Pietsch B.* Calcium supply, bone mineral density and genetically defined lactose maldigestion in a cohort of elderly men. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 46–51. DOI: 10.1007/BF03347395
 32. *Enattah N., Välimäki V.V., Välimäki M.J., Löytyniemi E., Sahi T., Järvelä I.* Molecularly defined lactose malabsorption, peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 488–493. DOI: 10.1007/s00223-004-0029-9
 33. *Laaksonen M.M., Impivaara O., Sievänen H., Viikari J.S., Lehtimäki T.J., Lamberg-Allardt C.J. et al.* Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood. *Bone* 2009; 44: 1003–1009. DOI: 10.1016/j.bone.2008.12.019
 34. *Lovelace H.Y., Barr S.I.* Diagnosis, symptoms, and calcium intakes of individuals with self-reported lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 51–57. DOI: 10.1080/07315724.2005.10719443
 35. *Tolonen S., Laaksonen M., Mikkilä V., Sievänen H., Mononen N., Räsänen L. et al.* Lactase gene c/t(-13910) polymorphism, calcium intake, and pQCT bone traits in Finnish adults. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 153–161. DOI: 10.1007/s00223-010-9440-6
 36. *Koek W.N., van Meurs J.B., van der Eerden B.C., Rivadeneira F., Zillikens M.C., Hofman A. et al.* The T-13910C polymorphism in the lactase phlorizin hydrolase gene is associated with differences in serum calcium levels and calcium intake. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1980–1987. DOI: 10.1002/jbmr.83
 37. *Lapides R.A., Savaiano D.A.* Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients* 2018; 10(12): 1956. DOI: 10.3390/nu10121956
 38. *Gallagher C.R., Molleson A.L., Caldwell J.H.* Lactose intolerance and fermented dairy products. *J Am Diet Assoc* 1974; 65: 418–419.
 39. *Savaiano D.A.* Lactose digestion from yogurt: Mechanism and relevance. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(Suppl. 5): 1251–1255. DOI: 10.3945/ajcn.113.073023
 40. *Almeida C.C., Lorena S.L.S., Pavan C.R., Akasaka H.M.I., Mesquita M.A.* Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of lactobacillus casei shirota and bifidobacterium breve yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 247–251. DOI: 10.1177/0884533612440289
 41. *He T., Priebe M.G., Zhong Y., Huang C., Harmsen H.J.M., Raangs G.C. et al.* Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J Appl Microbiol* 2008; 104(2): 595–604. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03579.x
 42. Межгосударственный стандарт. Продукты кисломолочные, обогащенные пробиотическими микроорганизмами. Технические условия. ГОСТ 32923-2014. Дата введения 2016-01-01. М.: Стандартинформ, 2015; 29. [Interstate standard. Fermented milk products enriched with probiotic microorganisms. Specifications. GOST 32923-2014. Introduction Date 2016-01-01. Moscow: Standartinform, 2015; 29. (in Russ.)]
 43. *Ducrotte P.* Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (dsm 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4012. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012
 44. *Sinn D.H., Song J.H., Kim H.J., Lee J.H., Son H.J., Chang D.K. et al.* Therapeutic effect of lactobacillus acidophilus-sdc 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2714–2718. DOI: 10.1007/s10620-007-0196-4
 45. *Rossi R., Rossi L., Fassio F.* Clinical follow-up of 96 patients affected by irritable bowel syndrome treated with a novel multi-strain symbiotic. *Columbia Inter Publ J Contemp Immunol* 2015; 2(1): 49–58. DOI: 10.7726/jci.2015.1003
 46. *Li J., Zhang W., Wang C., Yu Q., Dai R., Pei X.* Lactococcus lactis expressing food-grade β -galactosidase alleviates lactose intolerance symptoms in post-weaning Balb/c mice. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 96: 1499–1506. DOI: 10.1007/s00253-012-3977-4

47. Saltzman J.R., Russell R.M., Golner B., Barakat S., Dallah G.E., Goldin B.R. A randomized trial of Lactobacillus acidophilus BG2FO4 to treat lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 140–146. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.140
48. Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R., Holt P.R., Quigley E.M.M., Sartor R.B. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62: 787–796. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302504
49. Besseling-van der Vaart I., Heath M.D., Guagnini F., Kramer M.F. In vitro evidence for efficacy in food intolerance for the multispecies probiotic formulation ecologic[®] tolerance (syngut[™]). *Benef Microbes* 2016; 7: 111–118. DOI: 10.3920/BM2015.0051
50. Masood M.I., Qadir M.I., Shirazi J.H., Khan I.U. Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37:91–98. DOI: 10.3109/1040841X.2010.536522
51. Новикова В.П., Ткаченко Е.И., Цех О.М., Калинина Е.Ю. Способ диагностики лактазной недостаточности у детей с хроническим гастродуоденитом Патент РФ №2471426. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений 10 января 2013 года. <http://www.freepatent.ru/images/patents/168/2471426/patent-2471426.pdf> [Novikova V.P., Tkachenko E.I., Workshop O.M., Kalinina E.Yu. A method for the diagnosis of lactase deficiency in children with chronic gastroduodenitis RF patent No. 2471426. registered in the State Register of Inventions on January 10, 2013 (in Russ.)]
52. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме. *Вопросы практической педиатрии* 2019; 14(1): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-26-32 [Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Secondary lactase deficiency in children of the first months of life: replacement therapy with lactase in liquid form. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2019; 14(1): 26–32. (in Russ.)]
53. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Prokopyeva N., Lapin S.V., Kuznetsova D., Vorontsov P. Secondary lactose intolerance and cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Childh* 2019; 104: S3. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.367
54. Новикова В.П., Листопадава А.П., Цех О.М., Калинина Е.Ю., Саморукова И.З., Оришак Е.А. Ферменты щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки у детей с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под ред. А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Вольнец. М.: ИД «ФСП», 2019; 261–263. [Novikova V.P., Listopadova A.P., Workshop O.M., Kalinina E.Yu., Samorukova I.Z., Orishak E.A. Enzymes of the brush border of the mucous membrane of the small intestine in children with excess bacterial growth syndrome (SIBR). Selected works of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists “Children’s gastroenterology 2019”. A.I. Khavkin, V.P. Novikova, G.V. Volynets (eds). M.: Publishing House FSP, 2019; 261–263. (in Russ.)]
55. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. *Трудный пациент* 2019; 17(1–2): 28–36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children’s nutrition: experience and prospects. *Trudnyy patsient* 2019; 17(1–2): 28–36. (in Russ.)]
56. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 80–86. [Komarova O.N., Havkin A.I. Cultured milk foods in children’s nutrition: nutritional and biological value. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 80–86. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86
57. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
58. Huff B.A. Caveat emptor. “Probiotics” might not be what they seem. *Can Fam Physician* 2004; 50: 583–587.

Поступила: 17.03.20

Received on: 2020.03.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога

С.В. Сидоренко¹, И.А. Дронов²

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

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

Amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children: a dialogue between a microbiologist and a clinical pharmacologist

S.V. Sidorenko¹, I.A. Dronov²

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia;

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

Представлен современный взгляд на применение амоксициллина при острых инфекциях дыхательных путей у детей с позиции микробиолога и клинического фармаколога.

Современные микробиологические методы поменяли представления о микробиоте дыхательных путей, однако этиология бактериальных острых инфекций дыхательных путей не претерпела существенных изменений – наиболее частыми возбудителями по-прежнему служат *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Амоксициллин остается препаратом выбора для большинства респираторных инфекций бактериальной этиологии. Ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.) в большинстве случаев острых инфекций дыхательных путей не имеют преимуществ перед амоксициллином, но увеличивают риск нежелательных явлений.

Современные данные о макролидах, которые широко применяются в клинической практике, свидетельствуют о необходимости ограничения их использования при острых инфекциях дыхательных путей в связи с ростом резистентности *S. pneumoniae* и отсутствием клинически значимой активности в отношении *H. influenzae*.

Актуальные сведения о резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также имеющиеся данные по фармакокинетике амоксициллина требуют пересмотра подходов к дозированию препарата. Суточная доза амоксициллина у детей при острых инфекциях дыхательных путей не должна быть менее 45–60 мг/кг, а во многих случаях (острый средний отит, инфекции, вызванные *H. influenzae* или пенициллинрезистентными штаммами *S. pneumoniae*) требуется применения более 90 мг/кг/сут. Амоксициллин обладает широким терапевтическим диапазоном, в связи с чем применение высоких доз препарата не сопряжено со снижением безопасности терапии.

Ключевые слова: дети, острые инфекции дыхательных путей, острый средний отит, амоксициллин.

Для цитирования: Сидоренко С.В., Дронов И.А. Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 169–176. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-169-176

The article presents a modern view of amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children from point of view of a microbiologist and clinical pharmacologist.

Modern microbiological methods have changed the idea of the microbiota of the respiratory tract, however, the etiology of acute bacterial infections of the respiratory tract has not undergone significant changes – *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are still the most common pathogens. Amoxicillin remains the drug of choice for most respiratory infections of bacterial etiology. Inhibitor-protected aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate etc.) do not have advantages over amoxicillin in most cases of acute respiratory tract infections, but increase the risk of adverse events.

Current data on macrolides, which are widely used in clinical practice, indicate the need to limit their use in acute infections of the respiratory tract due to the increase in resistance of *S. pneumoniae* and the absence of clinically significant activity against *H. influenzae*.

Current information on the resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, as well as available data on the pharmacokinetics of amoxicillin, require a review of dosing approaches. The daily dose of amoxicillin in children with acute respiratory infections should not be less than 45–60 mg/kg, and in many cases (acute otitis media, infections caused by *H. influenzae* or penicillin-resistant *S. pneumoniae* strains), more than 90 mg/kg/day is required. Amoxicillin has a wide therapeutic range, and therefore the use of high doses of the drug is not associated with a decrease in the safety of therapy.

Key words: children, acute respiratory infections, acute otitis media, amoxicillin.

For citation: Sidorenko S.V., Dronov I.A. Amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children: a dialogue between a microbiologist and a clinical pharmacologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 169–176 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-169-176

© С.В. Сидоренко, И.А. Дронов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., проф., зав. отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, ORCID: 0000-0003-3550-7875

e-mail: sidorserg@gmail.com

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Дронов Иван Анатольевич – к.м.н., доц. кафедры детских болезней, врач-клинический фармаколог Университетской детской клинической больницы Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-6304-0355

e-mail: dronow@yandex.ru

119435 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19

Острые инфекции дыхательных путей занимают лидирующее положение среди болезней у детей. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость только острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей составляет более 90% от всех регистрируемых в России инфекционных заболеваний [1]. Большинство острых инфекций дыхательных путей имеют вирусную этиологию и не требуют антибактериальной терапии [2]. При этом инфекции нижних дыхательных путей, прежде всего, пневмонии представляют существенно большую опасность. Одной из основных причин смерти детей до 5 лет являются инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae* — в 2016 г. в мире с этим патогеном были связаны 341 тыс. смертей [3].

Выявление случаев острых инфекций дыхательных путей, требующих назначения антибиотиков, в отсутствие средств быстрой этиологической диагностики практически неразрешимая проблема. Это делает неизбежным применение эмпирической антибиотикотерапии, которая, как правило, оказывается в той или иной степени избыточной. Так, при анализе 15 455 834 назначений антибиотиков в амбулаторной практике США адекватными или потенциально адекватными оказались лишь 48,3% [4].

Любая антибиотикотерапия связана с рядом негативных эффектов как для пациента (нарушения функций органов и систем), так и для общества (рост резистентности, финансовые потери), поэтому при ее назначении следует оценивать соотношение пользы и риска развития таких эффектов. Кроме нежелательных эффектов, развивающихся во время приема антибиотиков или непосредственно после, внимание привлекают отдаленные нежелательные эффекты. К ним относят повышение риска развития ожирения у детей, получавших антибиотики в антенатальном периоде или раннем детстве. Такой эффект давно и хорошо известен из ветеринарной практики [5], экспериментов на животных [6], а также подтверждается результатами ряда наблюдательных исследований у детей [7].

Для достижения разумного баланса между пользой и риском антибиотикотерапии необходимо ответить на 3 вопроса:

- 1) насколько высока вероятность бактериальной этиологии заболевания?
- 2) какой антибиотик обладает достаточным спектром активности?
- 3) какой режим дозирования является оптимальным?

Мнение микробиолога

Микробиота респираторного тракта и ее роль в инфекционной патологии. Внедрение в микробиологическую практику молекулярных методов и прежде всего секвенирования позволило существенно рас-

ширить представления о микробиоте дыхательных путей, ее возрастной динамике, этиологии респираторных инфекций [8, 9]. Было показано, что ранняя колонизация дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis* связана с повышенным риском развития бронхитов и пневмоний [10]. Следует отметить, что на фоне расширения представлений о разнообразии микробиоты дыхательных путей новых потенциальных патогенов, способных вызывать инфекции, было выявлено крайне мало [11]. По-прежнему основными патогенами считаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* и *M. catarrhalis*, а также «атипичные» бактерии, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

Новые методы меняют представления об этиологии заболеваний, которые ранее считались преимущественно бактериальными. Так, в исследовании у детей младше 5 лет вирусы были единственными возбудителями пневмонии в 70% случаев [12]. При остром среднем отите в жидкости среднего уха в 48% случаев были обнаружены ассоциации бактерий и вирусов, а в 43% — только бактерии, среди которых чаще всего обнаруживали *H. influenzae* и *S. pneumoniae* [13]. В целом результаты исследований, выполненных с помощью наиболее современных методов, хотя и повышают роль вирусов в этиологии острых инфекций дыхательных путей, подтверждают, что ведущую роль среди бактерий играют традиционные патогены, в первую очередь, пневмококки.

Выбирая антибиотик для эмпирической терапии, необходимо руководствоваться принципом «разумной достаточности». Все входящие в состав микробиоты потенциальные патогены отличаются высокой природной чувствительностью к большинству антибиотиков, прежде всего к β-лактамам и макролидам. Однако отношение к антибиотикам этих групп в последние годы кардинально меняется [2].

β-Лактамы против макролидов. Исторически β-лактамы составляли основу терапии острых инфекций дыхательных путей бактериальной этиологии. Однако с начала 90-х годов прошлого века стали широко применяться новые макролиды: кларитромицин, азитромицин и др. Не отличаясь от эритромицина по антимикробной активности, эти антибиотики обладают большей безопасностью и удобством применения. В большинстве рекомендаций аминопенициллины продолжали рассматриваться как средство выбора для лечения острых инфекций дыхательных путей, но на практике во многих странах, в том числе в России, на первое место по объему применения вышли макролиды. Аргументами в пользу применения макролидов была их активность в отношении как типичных, так и атипичных патогенов.

Аргументы против широкого применения макролидов известны давно, но долгое время они недостаточно серьезно воспринимались врачами:

- макролиды уступают β-лактамам по активности в отношении *S. pneumoniae*;

- макролиды практически лишены активности в отношении *H. influenzae*. Еще в начале 2000-х годов было показано, что частота эрадикации *H. influenzae* при лечении макролидами не превышает частоты спонтанной эрадикации [14, 15]. Согласно позиции EUCAST, «клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высокой частоты спонтанного выздоровления» [16];

- детерминанты резистентности *S. pneumoniae* к макролидам расположены на подвижных генетических элементах, а к β-лактамам – в хромосомах, поэтому приобретенная устойчивость к последним распространяется гораздо медленнее. Частота устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в некоторых регионах достигает 70–90%, а в России варьирует в пределах 30–45%;

- к настоящему времени устойчивость *S. pyogenes* к β-лактамам антибиотикам не описана, но наблюдается рост устойчивости к макролидам;

- роль *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в этиологии острых инфекций дыхательных путей относительно невысока, вызываемые ими заболевания, как правило, нетяжелые.

Амоксициллин против амоксициллина/клавулата и других β-лактамов. β-Лактамы – самая разнообразная по своим свойствам группа применяемых в медицине антибиотиков. Спектр действия β-лактамов варьирует от узкого (природные пенициллины) до крайне широкого (карбапенемы). Спектром, охватывающим основные респираторные патогены, но незначительно затрагивающим другие бактерии, обладают аминопенициллины. Преимущество защищенных аминопенициллинов состоит в способности преодолевать природную и приобретенную устойчивость бактерий, обусловленную продукцией β-лактамаз класса А, которые продуцируют *Staphylococcus spp.*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и некоторые другие бактерии. Однако преимущество амоксициллина/клавулата является и его недостатком, поскольку применение антибиотика способствует селекции резистентности как к самому препарату, так и к другим β-лактамам, а также к фторхинолонам. Другие недостатки защищенного препарата связаны с клавулатом, для которого характерны нежелательные реакции, прежде всего диарея. С клавулатом также связана повышенная частота развития *Clostridium difficile* инфекций, в том числе в амбулаторных условиях [17, 18].

В недавно опубликованном обзоре на основании анализа этиологии респираторных инфекций и чувствительности их бактериальных возбу-

дителей к амоксициллину и амоксициллину/клавулату в различных регионах были предложены рекомендации по использованию этих антибиотиков (табл. 1) [19]. Единственным показанием к назначению амоксициллина/клавулата авторы считают внебольничную пневмонию при ограниченной доступности медицинских учреждений. Предложенные рекомендации в определенной степени могут быть применены и в России. Основным аргументом служат незначительные различия в чувствительности к амоксициллину и амоксициллину/клавулату:

- *S. pneumoniae* не различаются по степени чувствительности к амоксициллину и его защищенной форме, поскольку не продуцируют β-лактамазы. Устойчивость пневмококков обусловлена модификацией мишеней действия антибиотиков – пенициллинсвязывающих белков, клавулат не преодолевает этот механизм;

- для *S. pyogenes* не описано снижения чувствительности к β-лактамам. Активность амоксициллина и его защищенной формы одинакова;

- частота продукции β-лактамаз среди *H. influenzae* на территории Российской Федерации невысока и составляет 15,4% [20], что не обосновывает необходимости широкого применения амоксициллина/клавулата;

- *M. catarrhalis* обладает низкой чувствительностью к амоксициллину из-за высокой частоты продукции β-лактамаз, но ее роль в этиологии острых инфекций дыхательных путей незначительна и не дает оснований использовать для эмпирической терапии амоксициллин/клавулат.

Дозировка амоксициллина. Результаты фармакокинетических/фармакодинамических исследований свидетельствуют, что амоксициллин проявляет микробиологическую эффективность при инфекциях (обеспечивает эрадикацию патогена) в случае, если его концентрация в очаге как минимум в течение 40–60% времени от интервала дозирования превосходит минимальную подавляющую концентрацию (МПК) возбудителя.

Знание фармакокинетики антибиотиков позволяет прогнозировать их эффект в отношении патогенов с различными МПК. Для взрослых пациентов показано, что при дозировке амоксициллина по 0,5 г 3 раза в день антибиотик обеспечивает эрадикацию возбудителя с МПК ≤0,5 мкг/мл. При дозировке 0,75–1,0 г 3 раза в день антибиотик обеспечивает эрадикацию возбудителя с МПК=1,0 мкг/мл. Особенности фармакокинетики таковы, что при дозах более 0,75–1,0 г повышения концентрации амоксициллина в плазме не происходит из-за насыщения механизмов абсорбции [21]. Таким образом, обеспечить эрадикацию патогенов с МПК более 1,0 мкг/мл невозможно, следовательно, такие бактерии следует считать клинически устойчивыми [16]. В России 9,7% пневмококков относятся к категории клинически устойчивых,

Таблица 1. Подходы к эмпирической терапии при неосложненных острых инфекциях дыхательных путей
Table 1. Approaches to the empirical treatment of uncomplicated acute respiratory infections

Подход к терапии	Клинический синдром	Комментарий
Отсроченная терапия амоксициллином	Фарингит	Обычно вирусная этиология
	Синусит	
	Средний отит	
Амоксициллин – стандартное назначение	Внебольничная пневмония легкой или средней степени тяжести при хорошей и быстрой доступности лечебных учреждений	Исключить вирусы и атипичные бактерии
Амоксициллин/клавуланат	Тяжелая внебольничная пневмония. Внебольничная пневмония любой степени тяжести при ограниченной доступности лечебных учреждений	При получении микробиологических данных сузить спектр

еще 6,8% для эрадикации требуются повышенные дозы [17]. Аналогичные расчеты показывают, что для эрадикации большинства β-лактамаз отрицательных изолятов *H. influenzae* также необходимы повышенные дозы. Эти данные обосновывают использование у взрослых для эмпирической терапии повышенных доз амоксициллина: 0,75–1,0 г 3 раза в день.

Фармакокинетика амоксициллина у детей изучена недостаточно. Среди педиатров идут дискуссии о целесообразности использования доз 50–60 или 80–90 мг/кг/сут. Следует признать, что четких микробиологических обоснований использования тех или других режимов дозирования препарата у детей нет, но существуют косвенные аргументы в пользу использования повышенных доз. Исходя из общих закономерностей фармакокинетики для обеспечения в крови тех же концентраций препаратов, что и у взрослых, детям требуются большие дозировки (в пересчете на 1 кг массы тела). При дозе 3 г/сут взрослый с массой тела 70 кг получит 43 мг/кг амоксициллина в сутки. Таким образом, для детей доза 80–90 мг/кг/сут представляется вполне адекватной для эрадикации как чувствительных патогенов, так и патогенов со сниженной чувствительностью.

чувствительных патогенов, так и патогенов со сниженной чувствительностью.

Резюме. Ответы на поставленные во введении вопросы позволяют признать амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут препаратом выбора при острых инфекциях дыхательных путей у детей.

Мнение клинического фармаколога

Значение амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей. Фармакоэпидемиологическое исследование, проводившееся в Великобритании на протяжении 20 лет (1991–2012), показало, что амоксициллин является основным выписываемым препаратом при остром среднем отите и пневмонии. При этом его доля среди назначений с годами увеличивалась и достигала 80% от всех назначений антибиотиков [22]. Высокая востребованность препарата обусловлена тем, что он в наибольшей степени отвечает принципу «минимальной достаточности» – амоксициллин обладает высокой эффективностью в отношении ключевых бактериальных возбудителей, при этом оказывает минимальное воздействие на микробиом и, соответственно, в меньшей степени,

Таблица 2. Препараты выбора и альтернативные препараты при острых инфекциях дыхательных путей у детей
Table 2. Drugs of choice and alternative drugs for acute respiratory infections in children

Заблевание	Основные возбудители	Препарат выбора	Альтернативные препараты
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины второго – третьего поколения, макролиды
Острый бактериальный риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины второго – третьего поколения, макролиды
Острый стрептококковый тонзиллофарингит	<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин, феноксиметилпенициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3 поколения, макролиды
Внебольничная пневмония (нетяжелая)	<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, 16-членные макролиды
	<i>M. Pneumonia</i>	Макролид	Доксициклин

чем другие препараты, приводит к «сопутствующему ущербу» — селекции резистентных штаммов среди представителей сапрофитной микрофлоры [2].

Российские клинические рекомендации предлагают амоксициллин в качестве препарата выбора для эмпирической терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите, остром среднем отите, остром бактериальном риносинусите и внебольничной пневмонии у детей (табл. 2) [23].

Важно отметить, что амоксициллин имеет очень широкий терапевтический диапазон. Ретроспективный анализ 50 случаев передозировки амоксициллина у детей в возрасте 1,5–5 лет показал, что прием препарата в дозе 250 мг/кг не ведет к серьезным нежелательными явлениям и не требует специального лечения [24].

Дозировка амоксициллина — история вопроса. История аминопенициллинов началась в 1959 г., когда было обнаружено ядро пенициллина и стало возможным создание на его основе полусинтетических препаратов. Ампициллин начал использоваться в 1961 г., амоксициллин — в 1972 г. Оба препарата сходны по химической структуре и обладают аналогичной активностью, но имеют важные фармакокинетические отличия: амоксициллин более быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте [25].

Дозы амоксициллина при острых инфекциях дыхательных путей у детей в первые годы применения составляли всего 10–30 мг/кг/сут. В одном из первых исследований у детей было показано, что при остром среднем отите амоксициллин в суточной дозе 12–30 мг/кг/сут не уступает по эффективности ампициллину в дозе 50–70 мг/кг/сут. При этом частота нежелательных эффектов была в 3,25 раза чаще при использовании ампициллина [26]. Следует отметить, что для лечения детей с брюшным тифом изначально предлагалась существенно более высокая доза — 100 мг/кг/сут [27].

Первоначально дозы амоксициллина, как и других антибиотиков, определялись по динамике клинических проявлений, при этом не оценивалась эрадикация возбудителя. С началом изучения фармакокинетики антибиотиков выявилась принципиальная проблема: если концентрация препарата в очаге инфекции ниже МПК возбудителя, это ведет к рецидивам заболевания. Было установлено также, что концентрации амоксициллина в слизистой оболочке среднего уха составляли лишь 41% от концентрации в сыворотке крови [28]. Кроме того, было показано, что у детей после приема амоксициллина в дозе 30 мг/кг/сут (разделенной на 3 приема) в жидкости среднего уха не создается концентрация, достаточная для эрадикации *H. influenzae* [29]. Полученные данные потребовали пересмотра дозировки амоксициллина у детей. В частности, для лечения острого среднего отита у детей была рекомен-

дована доза 40 мг/кг/сут [28]. Следует отметить, что несмотря на появление в 70–80-х годах прошлого века новых пероральных антибиотиков (ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов второго — третьего поколения), амоксициллин оставался в качестве препарата выбора при инфекциях у детей, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [28, 30].

В дальнейшем было отмечено, что применение амоксициллина в дозе 40–45 мг/кг/сут при остром среднем отите хотя и приводит, как правило, к клиническому успеху, но не обеспечивает эрадикацию пенициллинрезистентного пневмококка (PRSP) [31]. В США в связи с широким распространением таких штаммов еще в 1999 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендовано при остром среднем отите у детей использовать амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут [32].

Большой интерес представляет исследование, осуществленное у пациентов в возрасте от 3 мес до 5 лет с острым средним отитом, которым назначили амоксициллин в разовой дозе 13 или 30 мг/кг и через 2 ч определили концентрацию препарата в жидкости среднего уха. Увеличение разовой дозы в 2,3 раза приводило к повышению концентрации препарата в очаге инфекции в 6,4 раза [33]. Принципиально, что только при дозе амоксициллина 30 мг/кг концентрация превышала в среднем ухе 2 мг/л, что необходимо для эрадикации умеренно-резистентных штаммов пневмококка. Согласно актуальным рекомендациям EUCAST такая же концентрация необходима для эрадикации *H. influenzae* (не продуцирующей β-лактамаз) [16]. В то же время исследование, проведенное на лабораторных животных с индуцированной пневмококковой пневмонией, показало, что амоксициллин в дозе 15 мг/кг каждые 8 ч (45 мг/кг/сут) дает бактерицидный эффект в отношении пневмококка с показателями МПК от 2 до 4 мкг/мл [34]. Таким образом, изменение доз амоксициллина для лечения респираторных инфекций у детей происходило 2 раза: первый раз в результате изучения фармакокинетики препарата, второй — в связи с ростом доли PRSP.

Выбор дозы амоксициллина с учетом современной ситуации в России. В российских руководствах до недавнего времени рекомендуемая доза амоксициллина при острых инфекциях дыхательных путей у детей составляла 40–45 мг/кг/сут [35–37]. Это было связано с тем, что доля PRSP по данным крупных исследований, выполненных в 1999–2009 гг., составляла менее 11% [38]. В то же время рассматривалась возможность применения в ряде случаев и высоких доз — до 80–90 мг/кг/сут [36]. Анализ антибиотикотерапии пневмонии и острого среднего отита у детей показал, что практически при всех случаях неэффективности амоксициллина, в том числе защищенного, доза препарата составляла менее 45 мг/кг/сут [38].

Таблица 3. Доза амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при острых инфекциях дыхательных путей у детей
Table 3. Dose of amoxicillin and amoxicillin/clavulanate in acute respiratory infections in children

Заболевание	Факторы риска	Препарат выбора	Дозирование
Острый средний отит	Нет	Амоксициллин	80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема
	Риск инфекции, вызванной PRSP	Амоксициллин	80–90 мг/кг/сут в 3 приема
	Риск инфекции, вызванной продуцентом β-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат	80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема (расчет дозы по амоксициллину)
Внебольничная пневмония (вызванная типичными возбудителями), острый бактериальный риносинусит	Нет	Амоксициллин	45–60 мг/кг/сут в 2–3 приема
	Риск инфекции, вызванной PRSP	Амоксициллин	80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема
	Риск инфекции, вызванной продуцентом β-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат	45–60 мг/кг/сут в 2–3 приема (расчет дозы по амоксициллину)

Примечание. PRSP – пенициллинрезистентный пневмококк.

Поскольку в настоящее время в России наблюдается высокая частота PRSP, очевидно, что возросла потребность применения высоких доз амоксициллина. В ряде отечественных рекомендаций отмечена необходимость использования высоких доз амоксициллина (60–90 мг/кг/сут) в некоторых клинических ситуациях [2, 39]. Однако только в октябре 2018 г. в нашей стране в инструкции по медицинскому применению амоксициллина (Флемоксин Солютаб) впервые для детей была обозначена доза 90 мг/кг/сут (ранее высокие дозы амоксициллина допускались только в составе ингибиторзащищенных препаратов) [40].

Тактика антибиотикотерапия в различных клинических ситуациях

В педиатрической практике следует разделять инфекции, вызванные PRSP, и инфекции, вызванные продуцирующими β-лактамазы возбудителями, поскольку тактика антибиотикотерапия существенно различается. В качестве факторов риска инфекции, вызванной PRSP, в педиатрической практике рассматривают применение β-лактамов в предшествующие 3 мес, посещение ребенком дошкольного возраста детского учреждения и проживание ребенка в учреждениях круглосуточного пребывания. При наличии данных факторов риска требуется увеличение суточной дозы препарата. Применение амоксициллина/клавуланата в этом случае не увеличивает эффективность, но повышает частоту нежелательных эффектов.

К факторам риска возбудителя, продуцирующего β-лактамазы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), можно отнести рецидивирующее течение заболевания, неэффективная предшествующая антибактериальная терапия, осложненное течение болезни и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, сахарный диабет и др.). При наличии у пациента факторов риска инфекции, вызванной продуцентом β-лактамазы, рекомендуется исполь-

зовать защищенные аминопенициллины или цефалоспорины третьего поколения [41]. Рекомендации по дозированию амоксициллина, в том числе ингибиторзащищенного, в различных ситуациях представлены в табл. 3.

Заключение

Анализ представленных в литературе данных позволяет сделать следующие выводы относительно применения амоксициллина при лечении острых инфекций дыхательных путей у детей:

- амоксициллин сохраняет высокую активность в отношении ведущих бактериальных возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*), в связи с чем остается препаратом выбора при большинстве острых инфекций дыхательных путей;
- необоснованный отказ от использования амоксициллина при респираторных инфекциях является ошибкой и сопряжен с определенными рисками (снижение эффективности, увеличение числа нежелательных эффектов, рост антимикробной резистентности, повышение стоимости лечения);
- минимальная суточная доза амоксициллина у детей для лечения инфекций, в этиологии которых играет роль пневмококк, составляет 45–60 мг/кг сут, применение препарата в более низкой дозе недопустимо;
- у пациентов детского возраста с риском заболевания, вызванного PRSP, а также с труднодоступным для антибиотиков очагом инфекции (острый средний отит) рекомендуется применение амоксициллина в дозе 80–90 мг/кг/сут;
- у пациентов с инфекцией, вызванной *H. influenzae*, рекомендованы только высокие дозы амоксициллина, в том числе ингибиторзащищенного;
- применение высоких доз амоксициллина безопасно и не требует дополнительных мер по контролю лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Роспотребнадзор. Статистические материалы. rospotreb- nadzor.ru/activities/statistical-materials, Ссылка активна на 21.02.2020. [Rosspotrebнадзора. Statistical outputs. rospotreb- nadzor.ru/activities/statistical-materials. The link is ac- tive on 21.02.2020. (in Russ.)]
2. Стратегия и тактика рационального применения ан- тимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100принт; 2016, 144. [Strategy and tactics of rational use of antimicro- bials in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. Moscow: Pre100print Publ.; 2016, 144 p. (in Russ.)]
3. Troeger C., Blacker B., Khalil I.A., Rao P.C., Cao J., Zim- sen S.R.M. et al. Estimates of the global, regional, and na- tional morbidity, mortality, and aetiologies of lower respi- ratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(11): 1191–210. DOI: 10.1016/S1473- 3099(18)30310-4
4. Chua K.-P., Fischer M.A., Linder J.A. Appropriateness of out- patient antibiotic prescribing among privately insured US pa- tients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ* 2019; 364: k5092. DOI: 10.1136/bmj.k5092
5. Dibner J.J., Richards J.D. Antibiotic growth promoters in ag- riculture: history and mode of action. *Poult Sci* 2005; 84(4): 634–643. DOI: 10.1093/ps/84.4.634
6. Cho I., Yamanishi S., Cox L., Methe B.A., Zavadil J., Li K. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbi- ome and adiposity. *Nature* 2012; 488(7413): 621–626. DOI: 10.1038/nature11400
7. Baron R., Taye M., Besseling-van der Vaart I., Uji -Voort- man J., Szajewska H. et al. The relationship of prenatal and infant antibiotic exposure with childhood overweight and obe- sity: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2019; 1–15. DOI: 10.1017/S2040174419000722
8. Toivonen L., Hasegawa K., Waris M., Ajami N.J., Petrosi- no J.F., Camargo C.A. et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax* 2019; 74(6): 592–599. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212629
9. Biesbroek G., Tsvitsivadze E., Sanders E.A., Montijn R., Veen- hoven R.H., Keijsers B.J. et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respi- ratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(11): 1283–1292. DOI: 10.1164/rccm.201407-12400C
10. Vissing N.H., Chawes B.L., Bisgaard H. Increased risk of pneumonia and bronchiolitis after bacterial colonization of the airways as neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(10): 1246–1252. DOI: 10.1164/rccm.201302-0215OC
11. Ari O., Karabudak S., Kalcioğlu M.T., Gunduz A.Y., Durmaz R. The bacteriome of otitis media with effusion: Does it originate from the adenoid? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 126: 109624. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109624
12. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
13. Sawada S., Okutani F., Kobayashi T. Comprehensive Detec- tion of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Mid- dle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(12): 1199– 1203. DOI: 10.1097/INF.0000000000002486
14. Dagan R., Leibovitz E., Fliss D.M., Leiberman A., Jacobs M.R., Craig W. et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(1): 43–50. DOI: 10.1128/aac.44.1.43-50.2000
15. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S., Abughali N., Feris J., Lei- bovitz E. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicil- lin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(2): 95–104. DOI: 10.1097/00006454- 200002000-00002
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test- ing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01. [http://www. eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/ Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf). The link is active on 21.02.2020.
17. Bignardi G.E. Risk factors for *Clostridium difficile* infec- tion. *J Hosp Infect* 1998; 40(1): 1–15. DOI: 10.1016/s0195- 6701(98)90019-6
18. Beaugerie L., Flahault A., Barbut F., Atlan P., Lalande V., Cousin P. et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridi- um difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(7): 905–912. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01531.x
19. Huttner A., Bielicki J., Clements M.N., Frimodt-Møller N., Muller A.E., Paccaud J.-P. et al. Oral amoxicillin and amox- icillin-clavulanate: properties, indications, and usage. *Clin Microbiol Infect* 2019; DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.028
20. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnik R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(suppl_5): v14-v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
21. de Velde F., de Winter B.C., Koch B.C., van Gelder T., Mou- ton J.W., COMBACTE-NET consortium Non-linear ab- sorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(10): 2909–2917. DOI: 10.1093/jac/ dkw226
22. Berni E., Scott L.A., Jenkins-Jones S., De Voogd H., Rocha M.S., Butler C.C. et al. Non-Response to Antibiot- ic Treatment in Adolescents for Four Common Infections in UK Primary Care 1991–2012: A Retrospective, Longitu- dinal Study. *Antibiotics (Basel)* 2016; 5(3). DOI: 10.3390/ antibiotics5030025
23. Jenne H.A., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Дронов И.А. Рациональная антибактериальная терапия при инфек- циях дыхательных путей у детей в аспекте предупре- ждения антимикробной резистентности. *Вопросы прак- тической педиатрии* 2019; 14(3): 73–80. [Geppel N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G., Dronov I.A. Rational anti- bacterial therapy for respiratory tract infections in children in the aspect of preventing antimicrobial resistance. *Vo- prosy prakticheskoi pediatrii* 2019; 14(3): 73–80. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-73-80
24. Swanson-Biearman B., Dean B.S., Lopez G., Krenzelok E.P. The effects of penicillin and cephalosporin ingestions in children less than six years of age. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30(1): 66–67.
25. Jiben R. An introduction to pharmaceutical sciences pro- duction, chemistry, techniques and technology. Cambridge: Woodhead Pub, 2012; 239.
26. Howie V.M., Ploussard J.H., Sloyer J. Comparison of am- picillin and amoxicillin in the treatment of otitis media in children. *J Infect Dis* 1974; 129(Suppl): S181–184. DOI: 10.1093/infdis/129.supplement_2.s181
27. Scragg J.N. Further experience with amoxycillin in typhoid fever in children. *Br Med J* 1976; 2(6043): 1031–1033. DOI: 10.1136/bmj.2.6043.1031
28. Giebink G.S., Canafax D.M., Kempthorne J. Antimicrobial treatment of acute otitis media. *J Pediatr* 1991; 119(3): 495– 500. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)82074-8
29. Nelson J.D., Ginsburg C.M., Mclelland O., Clahsen J., Culb- erton M.C.Jr., Carder H. Concentrations of antimicrobi- al agents in middle ear fluid, saliva and tears. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1981; 3(4): 327–334. DOI: 10.1016/0165- 5876(81)90057-4
30. Bluestone C.D. Management of otitis media in infants and children: current role of old and new antimicrobial agents.

- Pediatr Infect Dis J 1988; 7(11 Suppl): S129-36. DOI: 10.1097/00006454-198811001-00002
31. *Friedland I.R., McCracken G.H.Jr.* Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994; 331(6): 377-382. DOI: 10.1056/NEJM199408113310607
 32. *Dowell S.F., Butler J.C., Giebink G.S., Jacobs M.R., Jernigan D., Musher D.M. et al.* Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(1): 1-9.
 33. *Harrison C.J., Welch D.F.* Middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(7): 657-658. DOI: 10.1097/00006454-199807000-00019
 34. *Abgueuen P., Azoulay-Dupuis E., Noel V., Moine P., Rieux V., Fantin B., Bedos J.P.* Amoxicillin is effective against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in a mouse pneumonia model simulating human pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(1): 208-214. DOI: 10.1128/AAC.00004-06
 35. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007; 462. [*L.S. Strachunskii, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov* (eds). Practical guide to anti-infective chemotherapy. Smolensk: МАКМАХ Publ., 2007; 462. (in Russ.)]
 36. *Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., Генне Н.А., Козлова Л.В., Козлов Р.С. и др.* Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2007; 3: 200-210. [*Baranov A.A., Bogomilskij M.R., Volkov I.K., Genne N.A., Kozlova L.V., Kozlov R.S., et al.* The use of antibiotics in children in outpatient practice. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2007; 3: 200-210. (in Russ.)]
 37. *Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В.* Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12(4): 329-341. [*Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V.* Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999-2009 (Results of Multicenter Prospective Study PEHA-Sus. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2010; 12(4): 329-341. (in Russ.)]
 38. *Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадля Д.Д., Рогова О.А.* Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология 2016; 13(5): 425-430. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636 [*Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Polyakova A.S., Chashchina I.L., Khokhlova T.A., Gadliya D.D., Rogova O.A.* Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2016; 13(5): 425-430. (in Russ.)]
 39. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015; 64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Original-maket Publ., 2015; 64. (in Russ.)]
 40. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>, Ссылка активна на 21.02.2020. [The state register of medicines. <https://grls.rosminzdrav.ru>. The link is active on 21.02.2020. (in Russ.)]
 41. *Яковлев С.В.* Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. Антибиотики и химиотерапия 2019; 64(3-4): 48-58. [*Yakovlev S.V.* A new concept for the rational use of antibiotics in outpatient practice. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and chemotherapy) 2019; 64(3-4): 48-58. (in Russ.)] DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017

Поступила: 10.01.20

Received on: 2020.01.10

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.

Памяти профессора А.М. Запруднова

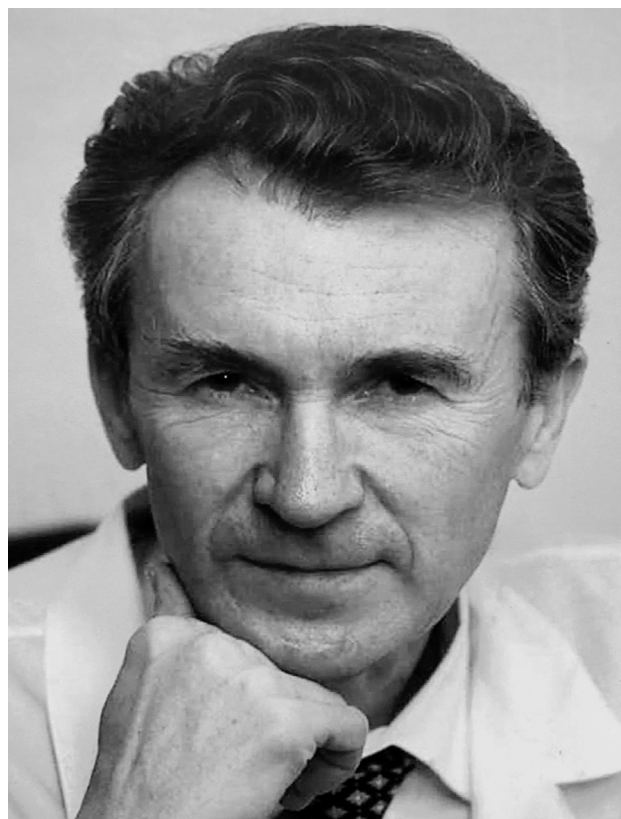
26.06.2020 ушел из жизни Запруднов Анатолий Михайлович — Почетный профессор РНИМУ, Почетный член Союза педиатров России. Заслуженный деятель здравоохранения России, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО.

Запруднов Анатолий Михайлович родился 27 июля 1939 года в Москве. В 1963 году успешно окончил 2-й МОЛГМИ (ныне РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, где прошел путь от студента до профессора. Первые 25 лет он набирался опыта на педиатрическом факультете как ассистент и доцент кафедры пропедевтики детских болезней под руководством член-кор. РАМН, проф. А.В. Мазурина.

А.М. Запруднов выступил пионером внедрения современных методов интраскопической диагностики, включая методы эндоскопии в педиатрии, автор концепции хронического гастродуоденита у детей, явился непосредственным разработчиком стандартов медикаментозных методов коррекции гемостаза и лечения желудочно-кишечных кровотечений, что дало толчок к внедрению в практику ряда эффективных методов лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Анатолий Михайлович был инициатором открытия первого в России детского гастроэнтерологического отделения на базе Измайловской детской клинической больницы г. Москвы.

В 1988 году Анатолий Михайлович с соратниками на факультете усовершенствования врачей (сейчас факультет дополнительного профессионального образования) РНИМУ им. Н.И. Пирогова организовал кафедру педиатрии с инфекционными заболеваниями — в то время единственную в своем роде, и возглавлял ее до 2013 года. Под руководством А.М. Запруднова защищено 8 докторских и 15 кандидатских диссертаций; подготовлено более 620 научных работ. Учебники «Детские болезни» в 2-х томах и «Общий уход за детьми» для педиатрических факультетов медицинских вузов были признаны лучшими учебниками на конкурсах учебных изданий РНИМУ им. Н.И. Пирогова соответственно за 2013 и 2016 годы. Можно без преувеличения сказать, что все студенты вузов и учащиеся медицинских училищ и колледжей нашей страны по вопросам педиатрии воспитывались и обучались на учебниках Анатолий Михайловича. Под руководством проф. А.М. Запруднова опубликован первый в нашей стране «Справочник по детской гастроэнтерологии» (1995), монография «Желудочно-кишечные кровотечения», в которой впервые в педиатрической практике обобщен многолетний опыт ургентной терапии этого тяжелого состояния. Им написаны популярные в медицинской и научной среде монографии «Билиарная патология у детей» (2008), «Гельминтозы у детей» (2001), «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей» (2007), «Заболевания кишечника в детском возрасте» (2018) и др.

Запруднов А.М. — был членом Ученого совета по защите докторских диссертаций РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Многие годы являлся членом редколлегии журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского», «Вопросы детской диетологии», «Вопросы современной педиатрии», «Экспериментальная и клиническая гастроэн-



терология», а также членом президиума Московского общества детских врачей.

Анатолий Михайлович более 20 лет был главным детским гастроэнтерологом и в течение 5 лет внештатным главным педиатром Комитета здравоохранения Москвы. За свою трудовую деятельность отмечен различными государственными, ведомственными и общественными наградами: Почетной грамотой Минздрава России (2016), серебряной медалью РАЕН (2011), премией г. Москвы в области медицины, премии им. А. А. Киселя в области педиатрии. Многие сделал он и для воспитания молодых ученых, врачей-клиницистов, воспитанников кафедры, которым он передал свою любовь к медицинской науке и постоянное стремление к новым исследованиям.

Анатолий Михалович запомнится как чуткий, отзывчивый человек, мудрый, терпеливый наставник и учитель, талантливый и пылкий ученый, продолжающий славные традиции корифеев отечественной педиатрической науки.

Коллектив кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, коллеги, ученики, друзья скорбят об утрате и выражают соболезнование близким и родным Анатолия Михайловича. Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» разделяет горечь утраты, искренне скорбит вместе с теми, кто знал, любил, жил и работал с Анатолием Михайловичем. Память о нем навсегда сохранится в наших сердцах!



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20-22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, эктопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии "вопрос-ответ" и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2020 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru