

18+

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

4.2020

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

### Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

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

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год.

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна  
Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436

от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://www.ped-perinatology.ru>

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065

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 № 1807

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

Гетте 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Малиевская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия

Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Рыков М.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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия

Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия

Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия

Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия

Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. 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

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

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

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

## RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 65

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

4.2020

### SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

### Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

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

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-Chief

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

#### Deputy Editor-in-Chief

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

#### Executive Secretary

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

#### Science Editor

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

#### Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia

Asmanov A.I., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

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 V.B., 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

Vyalikova 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

Zabolotnikov 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

Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria

Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurina M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor):

ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow

125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Rospechat» catalogue:

Index 73065

«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 № 1807

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

## ПЕРЕДОВАЯ

Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С.,  
Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В.,  
Песенкина А.А.  
Проблемы клинической оценки боли у новорожден-  
ных детей

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А.,  
Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В.  
Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологи-  
ческих и генетических факторов в реализации COVID-19  
у детей

Леонтьева И.В.  
Современная стратегия диагностики и лечения семей-  
ной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей

Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В.  
Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной  
гипероксалурии у детей

Волынец Г.В., Панфилова В.Н.  
Хронический вирусный гепатит В у детей и подрост-  
ков: современный взгляд на проблему

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Софронов В.В., Волошин А.В., Скворцова Г.Ш.  
Особенности содержания хрома, марганца, меди и цин-  
ка в плазме и эритроцитах у матерей и их новорожден-  
ных при угрозе прерывания беременности в анамнезе

Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Магомедова Н.М.,  
Чистякова А.А.  
Применение компьютерной стабилотрии для оцен-  
ки эффективности медицинской реабилитации детей  
первого года жизни с двигательными нарушениями

Щербак В.А., Каргина И.Г., Щербак Н.М.  
Маркеры метаболизма костной ткани при рахите

Глазачев О.С., Геппе Н.А., Тимофеев Ю.С.,  
Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Запара М.А.,  
Чебышева С.Н.  
Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипок-  
сии — путь оптимизации применения гипоксических  
тренировок у детей

Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В.  
Клиническое значение компьютерной капилляроско-  
пии для дифференциальной диагностики заболеваний  
респираторного тракта различного генеза в детском  
возрасте

Никифорова Т.И., Озерская И.В., Геппе Н.А.,  
Ханды М.В., Черноградский А.И.  
Влияние табакокурения на состояние цилиарного эпи-  
телиума респираторного тракта у подростков

Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Модестов А.А.,  
Чичерин Л.П., Кравчук Д.А.  
Особенности течения бронхиальной астмы у детей  
с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Алексанян К.В., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н.,  
Мелешкина А.В., Николаева М.Н., Попова Е.Ю.,  
Галстян Л.А.  
Оценка эффективности и безопасности терапии эта-  
нерцептом у детей с ювенильным псориатическим  
артритом

## LEADING ARTICLE

- 5 Andreev A.V., Kharlamova N.V., Mezinskiy S.S.,  
Shylova N.A., Karpova A.L., Mostovoy A.V.,  
Pesenkina A.A.  
Clinical assessment of pain in newborns

## LITERATURE REVIEW

- 16 Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krogh-Jensen O.A.,  
Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V.  
The role of the renin-angiotensin system, immunological  
and genetic factors in children with COVID-19
- 27 Leontyeva I.V.  
Modern strategy of diagnosis and treatment of children with  
heterozygous familial hypercholesterolemia
- 41 Obukhova A.N., Khaletskaya O.V., Tush E.V.  
Intestinal micro biota and its role in the pathogenesis of sec-  
ondary hyperoxaluria in children
- 47 Volynets G.V., Panfilova V.N.  
Chronic viral hepatitis B in children and adolescents:  
a modern view of the problem

## ORIGINAL ARTICLES

- 61 Sofronov V.V., Voloshyn A.V., Skvortsova G.Sh.  
The content of chromium, manganese, copper and zinc  
in plasma and red blood cells in mothers and their newborns  
with a threatened pregnancy in the anamnesis
- 67 Samsonova T.V., Nazarov S.B., Magomedova N.M.,  
Chistyakova A.A.  
Computer stabilometry for evaluation of the habilitation ef-  
fectiveness of children with movement disorders in their first  
twelve months of life
- 71 Scherbak V.A., Kargina I.G., Scherbak N.M.  
Markers of bone metabolism in children with rickets
- 78 Glazachev O.S., Geppe N.A., Timofeev Yu.S.,  
Samartseva V.G., Dudnik E.N., Zapara M.A.,  
Chebysheva S.N.  
Indicators of individual hypoxia resistance — a way to optimize  
hypoxic training for children
- 85 Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V.  
The clinical significance of computer capillaroscopy for  
differential diagnosis of the respiratory tract diseases  
in children
- 94 Nikiforova T.I., Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Handy M.V.,  
Chernogradsky A.I.  
Smoking and the state of the ciliary epithelium of the respi-  
ratory tract in adolescents
- 101 Ovsyannikov D.Yu., Agarkov N.M., Modestov A.A.,  
Chicherin L.P., Kravchuk D.A.  
Features of the course of bronchial asthma in children with a  
history of bronchopulmonary dysplasia
- 108 Aleksanyan K.V., Zholobova E.S., Chebysheva S.N.,  
Meleshkina A.V., Nikolaeva M.N., Popova E.Yu.,  
Galstyan L.A.  
Evaluation of effectiveness and safety of Etanercept in chil-  
dren with Juvenile psoriatic arthritis

Варламов Е.Е., Асманов А.И., Пампура А.Н.  
Хирургическая коррекция патологии полости носа у детей с аллергическим ринитом: влияние на качество жизни

Понина И.В., Новоселова И.Н., Мачалов В.А., Валиуллина С.А.

Организация нутритивной поддержки у детей с позвоночно-спинномозговой травмой на I–II этапах реабилитации

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ожегова И.Ю., Асанов А.Ю., Воскресенская О.Н., Ражева Д.С., Кондакова О.Б., Николаева Е.А.  
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, вызванная мутацией *de novo* в гене тубулина бета 4А

#### ОБМЕН ОПЫТОМ

Миронова А.К., Османов И.М., Шарыкин А.С.

Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Данцева М.А., Захарова Е.Ю.

Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И.  
Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1

Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б., Комарова О.Н.  
Зерновые и здоровье ребенка

Артюшкин С.А., Еремина Н.В.

Новая активная элиминационно-ирригационная интраназальная терапия как патогенетически обоснованный метод профилактики и лечения рецидивирующего и хронического риносинусита

#### ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Абелевич М.М., Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Неретина А.Ф., Терлецкая Р.Н., Узунова А.Н.  
Мизерницкая Ольга Николаевна (к 100-летию со дня рождения)

Тезисы XIX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием

117 Varlamov E.E., Asmanov A.I., Pampura A.N.  
Surgical correction of nasal cavity pathology in children with allergic rhinitis: quality of life

122 Ponina I.V., Novoselova I.N., Machalov V.A., Valiullina S.A.

Nutritional support for children with spinal cord injury at the I-II stages of rehabilitation

#### CLINICAL CASES

128 Ozhegova I. Yu., Asanov A. Yu., Voskresenskaya O. N., Razheva D. S., Kondakova O. B., Nikolaeva E. A.  
Type 6 hypomyelinating leukodystrophy caused by a *de novo* mutation in the tubulin beta-4A gene

#### EXPERIENCE EXCHANGE

134 Mironova A.K., Osmanov I.M., Sharykin A.S.

Experience of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight

142 Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voskoboeva E. Yu., Dantseva M.A., Zakharova E. Yu.

Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options

#### FOR THE PRACTITIONER

150 Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A., Faizullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I.  
Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1

162 Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B., Komarova O.N.  
Cereals and children's health

170 Artyushkin S.A., Eremina N.V.

New active elimination-irrigation intranasal therapy as a pathogenetically substantiated method for the prevention and treatment of recurrent and chronic rhinosinusitis

#### HISTORY OF PEDIATRICS

179 Abelevich M.M., Zhakov Y.I., Mizernitsky Yu.L., Neretina A.F., Terletskaya R.N., Uzunova A.N.  
Olga Nikolaevna Mizernitskaya (to the 100<sup>th</sup> anniversary of birth)

186 Theses of the XIX Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation



## Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей

А.В. Андреев<sup>1</sup>, Н.В. Харламова<sup>1</sup>, С.С. Межинский<sup>1</sup>, Н.А. Шилова<sup>1</sup>, А.Л. Карпова<sup>2</sup>,  
А.В. Мостовой<sup>2</sup>, А.А. Песенкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», Калуга, Россия

## Clinical assessment of pain in newborns

A.V. Andreev<sup>1</sup>, N.V. Kharlamova<sup>1</sup>, S.S. Mezhinskiy<sup>1</sup>, N.A. Shylova<sup>1</sup>, A.L. Karpova<sup>2</sup>,  
A.V. Mostovoy<sup>2</sup>, A.A. Pesenkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup>Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

В статье освещены ключевые положения, касающиеся оценки боли у новорожденных детей, ее прогностического значения и инструментов для правильной оценки степени выраженности боли у ребенка, который не в состоянии самостоятельно информировать медицинского работника о своей проблеме. Последнее представляет особый интерес, поскольку результаты имеющихся научных исследований, посвященных данному вопросу в неонатальной практике, не вполне универсальны и неоднозначны. Собрана доступная в открытых источниках информация о боли у новорожденных детей. Отдельно освещена проблема клинического использования методов определения ее выраженности, при этом особое внимание уделено наиболее широко применяемым шкалам. Выполнен краткий сравнительный анализ наиболее часто применяемых в мировой неонатальной практике клинических инструментов объективизации выраженности боли у новорожденных детей.

**Ключевые слова:** новорожденные, уровень боли, шкалы оценки боли.

**Для цитирования:** Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Песенкина А.А. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 5–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-5-15

Thee article describes the key points of pain assessment in newborns, its prognostic value, and tools to assess the pain severity in a child unable to inform about the problem. The latter is of special interest, since the results of existing scientific research in the neonatal practice are not completely universal and clear. The review contains data on pain in newborns available in open sources. The authors devoted special attention to clinical methods of pain severity determination, especially to the most widely used scales. They compared the clinical methods for objectifying the pain severity in newborns frequently used in neonatal practice.

**Key words:** newborn, pain severity, scale of pain.

**For citation:** Andreev A.V., Kharlamova N.V., Mezhinskiy S.S., Shylova N.A., Karpova A.L., Mostovoy A.V., Pesenkina A.A. Clinical assessment of pain in newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 5–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-5-15

На протяжении многих лет в неонатологии существовало ошибочное представление о том, что новорожденные дети не чувствуют боль так же остро, как взрослые, и, как следствие, лечение боли в неонатальной практике и оценка ее отдаленных исходов долгое время не получали должного внимания. При этом боль, особенно у глубоко недо-

ношенных детей, может способствовать нарушению развития головного мозга. Данное обстоятельство было продемонстрировано в одном из исследований, посвященных боли у новорожденных детей (86 недоношенных до 32 нед гестационного возраста), в котором проводилась 3D-магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга с определением соотношения

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Андреев Артем Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3380-3980  
e-mail: andrejevart@gmail.com

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

Межинский Семен Сергеевич — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-4205-5547

Шилова Наталья Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575

Песенкина Анна Алексеевна — студентка Ивановской государственной медицинской академии, кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-4989-0732  
153000 Иваново, ул. Победы, д. 20

Карпова Анна Львовна — к.м.н., зам. гл. врача по детству Калужской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1024-0230

Мостовой Алексей Валерьевич — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Калужской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7040-9683  
248000 Калуга, ул. Вишневого, д. 1

N-ацетиласпартат/холин, лактат/холин и исследованием фракционной анизотропии 7 участков белого вещества и 4 участков подкоркового серого вещества головного мозга. Оказалось, что моторное развитие детей в 8 мес постконцептуального возраста было хуже в случае наибольшего числа эпизодов повреждения кожи как маркера боли.

Объективная оценка боли у новорожденных детей сопряжена с трудностями, связанными с возрастными особенностями и невозможностью пациентом самостоятельно указать на существующую проблему. В мировой неонатальной практике в течение многих десятилетий идет активный поиск объективных клинических инструментов оценки боли у новорожденных детей. Такие инструменты могут позволить медицинским работникам, преимущественно только лишь на основании тщательного осмотра ребенка, понять, что новорожденный испытывает боль, и своевременно принять меры по ее купированию [1–3].

### Термины и определения

В качестве определения «боли» у новорожденных детей в 1979 г. Международная ассоциация по исследованию боли (International Association for the Study of Pain, IASP) рассматривала «любое неприятное сенсорное и/или эмоциональное ощущение, сопровождающееся фактическим или потенциальным повреждением тканей». Выделяют несколько типов боли у новорожденных детей: острую (включает и процедурную, и послеоперационную), длительную боль и хроническую. Острая боль должна рассматриваться как обширно и непрерывно воздействующий болевой и поведенческий процесс, который вызывается повреждением тканей в организме. Этот процесс может быть достаточно затяжным, но, как правило, купируется в течение нескольких недель [3].

Длительная боль отличается от хронической тем, что существует явный стимул при ее возникновении, вызванный наличием определенной патологии/болезни (например, перитонит) или проводимой терапией (например, механическая вентиляция легких, интубация трахеи или установка дренажей). Длительная боль к настоящему моменту плохо изучена, но, как правило, имеет четкое время начала и ожидаемое время завершения (менее 3 мес до полного восстановления поврежденных тканей, в отличие от хронической боли). Кроме того, данный вид боли может возникнуть после нескольких дней госпитализации новорожденного ребенка в отсутствие явной причины.

Принято выделять термины, в той или иной степени связанные с понятием боли [4, 5]:

- страдание — эмоциональная реакция организма на боль;
- болевое поведение — специфическое поведение субъекта (больного), позволяющее окружающим (врачу) заключить, что он испытывает боль. Боль все-

гда субъективна несмотря на объективность ее существования;

- демонстрация боли — если человек страдает от боли, он всегда это демонстрирует либо окружающим, либо себе;

- стресс — адаптивная физиологическая реакция организма на определенные внешние стимулы. При этом у новорожденных нет осознания наличия стресса и, следовательно, возможно, нет связанного с ним страдания;

- дистресс, не связанный с болью — реакция организма на внутренние и внешние раздражители, которая может включать дискомфорт, беспокойство и страх;

- оптимальная седация — состояние, при котором пациент находится в состоянии сонливости, реагирует на различные факторы окружающей среды, но при клиническом осмотре не испытывает беспокойства; кроме того, у него отсутствуют чрезмерные движения;

- синдром ятрогенной абстиненции — клинический синдром, проявляющийся после прекращения или отмены лекарственного вещества, которое применялось в течение длительного периода [3, 6, 7].

### Причины, особенности восприятия боли и ее клинические проявления у новорожденных детей

Крайне важно правильно понимать, какие именно обстоятельства и причины вызывают развитие болевого синдрома у новорожденного ребенка. Стоит отметить, что любая хирургическая манипуляция и послеоперационный период сопровождаются болью у новорожденных [8, 9].

Причины возможного болевого синдрома/дистресса у новорожденных [10]:

- искусственная вентиляция легких (ИВЛ): эндотрахеальная интубация; наличие эндотрахеальной трубки и фиксирующих ее устройств; дистресс, вызванный принудительной ИВЛ (главным образом воздействие избыточного среднего давления в дыхательных путях); ограничение движений и положения тела, необходимых при проведении ИВЛ;

- повторные болезненные инвазивные процедуры: забор проб артериальной/венозной/капиллярной крови; венепункция; санация трахеобронхиального дерева;

- малые хирургические процедуры: установка плеврального дренажа; надлобковая пункция с целью аспирации мочи; люмбальная пункция; установка вентрикуло-перитониального дренажа и др;

- сопутствующие инфекционные/воспалительные заболевания: некротизирующий энтероколит; остеомиелит; менингит; генерализованный сепсис;

- осложнения необходимых процедур: флегмона или абсцесс от внутривенной инфузии; пролежни;

- послеоперационный период после обширного оперативного вмешательства: перевязка открытого

артериального протока; лазерная коагуляция при ретинопатии недоношенных детей; восстановление кишечника/резекция после перфорации или некротизирующего энтероколита и др.;

– боль, вызванная проведением диагностических процедур и общего ухода: позиционирование при выполнении рентгенограммы; ультразвуковое исследование; общий уход за новорожденными;

– боль, вызванная агрессивными факторами окружающей среды: чрезмерный свет, либо дневной, либо от фототерапии; чрезмерный и резкий звук в результате сигналов тревоги мониторов, дверей инкубатора, и т.п.; незнакомая тактильная среда;

– физиологический стресс: синдром отмены; дыхательная недостаточность, сухость слизистых оболочек, связанная с дыхательными нарушениями; голод при отмене энтерального питания;

– повторяющиеся малоинвазивные процедуры: чрескожный мониторинг газового состава крови; болюс при введении лекарственных веществ, болюсное энтеральное кормление; измерение артериального давления с помощью надувной манжеты осциллометрическим методом.

Новорожденные дети чувствуют боль, но они не способны ее осознавать, имеют низкий порог боли, могут запоминать ее в виде вторичной гипералгезии (сенситизация рецепторов), часто не локализуют боль, проявляя диффузный ответ на боль. Недоношенные дети внешне демонстрируют реакцию на боль слабее, но имеют более генерализованный характер боли из-за широких рецепторных полей и их перехлеста. Внешне боль у новорожденных детей выражается психоэмоциональными (плач, мимика), физиологическими (тахикардия, тахипноэ, снижение оксигенации, потливость, гиперемия, бледность, мидриаз), нейроэндокринными (повышение уровня катехоламинов, кортизола, снижение секреции инсулина, как следствие стресса) проявлениями.

#### Показатели болевого синдрома/дистресса [10]:

##### I. Поведенческие реакции:

1. Слышимый крик (не применяется у детей с установленной эндотрахеальной трубкой).

2. Выражение лица (характерная выпуклость бровей, зажмуривание глаз, выраженность носогубной складки, дрожь подбородка и др.).

3. Отдергивание конечности в ответ на болевой раздражитель.

4. Изменения в положении тела (общее повышение активности, сгибание верхних и нижних конечностей, выгибание, разгибание ног, разведение пальцев или сжатие кистей в кулак).

5. Нарушения цикла сна, сопровождающиеся подергиваниями, рывками, нерегулярным дыханием, гримасами или всхлипыванием.

6. Поведение, направленное на самоуспокоение, такое как изменение положения тела, движения рук ко рту, сосание, сосредоточенность.

##### II. Физиологические реакции:

1. Увеличение частоты сердечных сокращений.

2. Повышение артериального давления.

3. Изменение частоты дыхания.

4. Нарушения оксигенации.

5. Изменения цвета и температуры кожных покровов.

6. Увеличение потливости ладоней (применимо у детей с гестационным возрастом >37 нед).

7. Изменение мозгового кровотока и внутричерепного давления.

8. Желудочно-кишечные расстройства.

Чаще всего для оценки поведенческих реакций медицинскому персоналу приходится обращать внимание на лицо новорожденного ребенка, так как именно там сконцентрировано достаточно большое количество специфических признаков ощущения боли. Наиболее яркие признаки приведены на рис. 1 [9, 11].

Как правило, новорожденные дети, нуждающиеся в оказании реанимационной помощи и интенсивной терапии, чаще подвержены болевым воздействиям. Поскольку таким пациентам необходимо проводить различные диагностические и лечебные процедуры, среднее количество которых в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), по данным D.W. Rooftooth и соавт. (2014) [12], а также R. Carbajal и соавт. (2008) [13], составляет от 10,0 до 22,9 в день. Наиболее частые и болезненные процедуры подробно изложены в проекте шкалы Accumulated Pain/Stressor Scale (APSS),



Рис. 1. Выражение лица ребенка, испытывающего физическое страдание и боль (пер. с англ. согласно Wong and Whaley's. Clinical Manual of Pediatric Nursing. Mosby, St. Louis, 2000 [11]).

Fig. 1. Facial expression of a child experiencing physical suffering and pain (Translated from English according to Wong and Whaley's. Clinical Manual of Pediatric Nursing. Mosby, St. Louis, 2000 [11]).

которая разрабатывалась в США и выполнена в виде графика (рис. 2). На нем представлены мода и среднее отклонение тяжести каждой болезненной/стрессовой процедуры по 5-балльной шкале. На рис. 2 процедуры были сгруппированы в острые (красный цвет), острые и длительные (зеленый цвет) и длительные (синий цвет) [11, 14].

Важно отметить, что даже такая, на первый взгляд, безобидная и рутинная процедура, как смена подгузника, согласно представленной выше шкале может вызывать у новорожденного ребенка острую боль. В данном контексте отдельного внимания заслуживают исследования, посвященные оценке боли при этой манипуляции. Так, L.T. Lyngstad и соавт. [15], оценивая в своем исследовании реакцию на смену подгузников у 19 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом от 28 до 34 нед, пришли к выводу, что данная процедура представляет собой стрессовую реакцию.

### Шкалы оценки боли у новорожденных детей

Объективная оценка наличия и степени выраженности боли у новорожденного ребенка и своевременность действий, направленных на ее купирование, зависят в первую очередь от адекватного восприятия ситуации врачом. Так, В.J. Taylor и соавт. (2006) [16] исследовали 250 новорожденных детей в 10 ОРИТН США, где с помощью 7 различных оценочных шкал боли в течение 72 ч анализировалась эффективность послеоперационного обезболивания (оценку проводили раз в 4–12 ч). Оценка степени тяжести болевого синдрома была документально зафиксирована медицинскими сестрами и врачами. Выявлено, что на обезболивающую терапию объективно влияла только оценка тяжести боли врачом [16, 17].

С целью оптимизации оценки боли у новорожденных детей профильными специалистами во всем мире было разработано более 40 доступных для клинического применения инструментов, однако ни один из них, к сожалению, в настоящее время не является «золотым стандартом». Данная ситуация связана с тем, что у обсуждаемых инструментов/шкал есть немало ограничений. Прежде всего на адекватную оценку боли влияет гестационный возраст новорожденного ребенка, так как уровень боли зависит от того, насколько успела сформироваться нервная система к моменту рождения. Уровень возбуждения ребенка в момент осмотра также играет большую роль в определении боли.

Тяжесть основного заболевания, а также наличие у пациента различного рода медицинских устройств, трубок, протезов и т.д. зачастую могут скрывать специфические признаки и проявления боли. Например, у детей с установленной эндотрахеальной трубкой крик, оцениваемый во многих шкалах, слышен не будет. Наличие и фиксация эндотрахеальной трубки или устройств для неинвазивной респираторной под-

держки будут изменять выражение лица пациента. «Гнездо», наличие датчиков мониторинга витальных функций, сосудистые доступы могут придавать определенное вынужденное, фиксированное положение, что ведет к ограничению движений пациента [9].

Оценка по шкалам боли не должна производиться у новорожденных детей с тяжелой неврологической патологией. В таких случаях ориентиром для оценки уровня боли будут служить в большей степени частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального давления, цвет, температура и влажность кожных покровов. В ряде шкал с целью оптимизации понимания выраженности боли вместе с поведенческими реакциями оцениваются объективные показатели состояния новорожденного ребенка. Перспективным методом оценки уровня боли также является изучение вариабельности ритма сердца, основанное на анализе колебаний длительности интервалов R–R на ЭКГ. Однако в рамках данной статьи мы обратим внимание лишь на клинические признаки, которые были положены в основу самых распространенных и доступных шкал оценки боли у новорожденных детей, сочетающих в себе оценку как физиологических, так и поведенческих реакций.

**Шкала PIPP (Premature Infant Pain Profile, профиль боли у недоношенных детей).** С помощью данной шкалы оцениваются гестационный возраст, поведенческое состояние ребенка и изменения физиологических показателей в зависимости от воздействия болевого раздражителя (табл. 1) [9]. Сначала необходимо провести первичную оценку по шкале до воздействия болевого раздражителя, чтобы объективизировать изменение показателей в ответ на боль. Параметры ЧСС и уровень насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) оцениваются за 15 с до болевого раздражителя и через 15 с после его воздействия. Зажмуривание глаз, положение бровей и выраженность носогубной складки оцениваются визуально (в течение 30 с после болевого воздействия). Для точной оценки необходимо соблюдать одинаковые временные промежутки, в течение которых ребенок будет «демонстрировать» определенные признаки.

Результаты, полученные после суммирования баллов, варьируют от 0 до 21. Суммарная оценка  $\leq 6$  баллов указывает на отсутствие боли или минимальную боль; от 7 до 12 баллов — на умеренную боль, более 12 баллов — на сильную боль [11, 18, 19].

**Шкала N-PASS (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale, шкала оценки боли, возбуждения и седации).** Шкала оценки боли, возбуждения и седации у новорожденных детей может быть использована для определения уровня боли как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, которые испытывают длительную послеоперационную боль и/или боль во время ИВЛ. В приведенной шкале (табл. 2) оценивается пять физиологических и поведенческих показателей [20].





Рис. 2. Тяжесть наиболее часто встречающихся процедур в ОРИТН согласно шкале APSS (перевод с английского) [14].

ЭТТ – эндотрахеальная трубка; PICC – Peripherally inserted central catheter (периферически введенный центральный катетер); CPAP – Constant Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в конце выдоха); КТ/МРТ – компьютерная томография/магнитно-резонансная томография; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВЧО-ИВЛ – высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких.

Fig. 2. The severity of the most common procedures in the neonatal intensive care unit according to the APSS scale (translated from English) [14].

ЭТТ – endotracheal tube; PICC – peripherally inserted central catheter; CPAP – constant positive pressure at the end of expiration; КТ/МРТ – computed tomography/magnetic resonance imaging; ИВЛ – mechanical ventilation; ВЧО-ИВЛ – high-frequency oscillatory artificial ventilation of the lungs.

Дополнительно к уровню боли определяется уровень седации. При этом каждому поведенческому и физиологическому критерию присваивается от 0 до –2 баллов, суммарный результат представляется в виде общего количества баллов со знаком минус (от 0 до –10). Детям, не получающим седативные препараты, у которых поведенческие и физиологические реакции соответствуют гестационному возрасту, выставляется оценка 0 баллов. При наличии седации выделяют 2 уровня: «глубокая» (оценка от –10 до –5 баллов), «легкая» (оценка от –5 до –2 баллов). Достижение «глубокой» седации не рекомендуется, если ребенок не получает респираторную поддержку, так как это связано с высоким риском гиповентиляции и апноэ. Суммарная оценка по шкале N-PASS может получиться отрицательной и в отсутствие седации у детей с тяжелой основной патологией, наличием синдрома угнетения ЦНС, интоксикации и т.д. У недоношенных новорожденных отрицательная оценка в течение нескольких дней и более может служить признаком длительной боли, которая снижает адаптационные резервы организма ребенка [9].

Оценка уровня боли также производится отдельно и определяется от 0 до +2 баллов для каждого поведенческого и физиологического критерия, затем баллы суммируются. Общая оценка боли может составить от 0 до 11 баллов. При оценке показателей жизненно важных функций по данной шкале у новорожденных детей, которым проводится ИВЛ, необходимо обращать внимание на медленное восстановление  $SpO_2$  (более 2 мин) и отсутствие синхронизации дыхательных попыток с аппаратной ИВЛ. Такие дети получают оценку по критерию «жизненные показатели» 2 балла. Назначение лечения/вмешательств

рекомендовано при оценке >3 баллов. Превентивные меры в отношении известных причин боли следует предпринимать и при оценке менее 3 баллов. При некоторых состояниях (например, установленном плевральном дренаже) проводить оценку рекомендуется не реже одного раза в 2–4 ч [17].

Когда оценены все критерии, вычисляется сумма баллов. Чтобы гарантировать, что с помощью шкалы N-PASS боль у недоношенных детей фиксируется адекватно, необходимо добавить дополнительные баллы в зависимости от гестационного возраста к общей сумме с целью компенсации сниженной способности ребенка демонстрировать физиологические и поведенческие сигналы (см. табл. 2). Считается, что ребенок испытывает боль, которая требует вмешательства, при сумме баллов больше 3. Цель заключается в том, чтобы поддерживать общую сумму баллов менее 3 для любого ребенка [20].

**Шкала CRIES.** Шкала CRIES (C – Crying (плач), R – Requires increased oxygen administration (увеличение потребности в кислороде), I – Increased vital signs (повышение численных значений показателей жизненно важных функций), E – Expression (мимика), S – Sleeplessness (нарушение сна); табл. 3) была разработана в Колумбии (штат Миссури, США) для оценки и измерения послеоперационной боли у новорожденных детей. Данный инструмент подходит для использования у детей с 32 нед гестационного возраста до 6 мес жизни в отделениях послеоперационной интенсивной терапии и детских отделениях. Ухудшение показателей жизнедеятельности ранее стабильного новорожденного ребенка по сравнению с предоперационными исходными данными указывает на появление или усиление боли. Чтобы рассчи-

Таблица 1. Шкала PIPP (Premature Infant Pain Profile)  
Table 1. PIPP (Premature Infant Pain Profile)

Время для оценки	Параметр	Баллы			
		0	1	2	3
	Гестационный возраст, нед	≥36	32–35 и 6 дней	28–31 и 6 дней	<28
Оценка в течение 15 с	Поведение	Активный/просыпается, глаза открыты, наблюдаются движения лица	Активный/просыпается, глаза открыты, не наблюдаются движения лица	Активный/сонный, глаза закрыты, не наблюдаются движения лица	Активный/сонный, глаза закрыты, не наблюдаются движения лица
Оценка в течение 30 с	ЧСС, уд/мин	Увеличена на 1–4	Увеличена на 5–14	Увеличена на 15–24	≥25
	$SpO_2$ (минимальная)	Снижена на 0–2,4%	Снижена на 2,4–4,95%	Снижена на 5,0–7,4%	Снижена на >7,5%
	Зажмуривание глаз	Практически не наблюдается	Минимальное	Среднее	Максимальное
	Положение бровей	Практически не наблюдается	Минимальное нахмуривание	Среднее нахмуривание	Максимальное нахмуривание
	Выраженность носогубной складки	Практически не наблюдается	Минимальное	Среднее	Максимальное

Примечание. «Практически не наблюдается» определяется как 0–9% времени наблюдения; «минимальное» – от 10 до 39% времени наблюдения; «среднее» – от 40 до 69% времени наблюдения; «максимальное» – 70% или более времени наблюдения. ЧСС – частота сердечных сокращений;  $SpO_2$  – степень насыщения гемоглобина крови кислородом.

татъ допустимый уровень отклонений жизненно важных показателей в рамках нормативных значений, рекомендовано исходный пульс умножить на поправочный коэффициент 1,2 (допустимая вариабельность — 20%). Общее количество баллов суммируется. Чем больше сумма набранных баллов, тем выше субъективная оценка выраженности боли. Авторы отмечают, что стандартизированный подход к вмешательствам, основанный на оценке уровня боли, является обязательным условием, которое должно соблюдаться в ОРИТН до внедрения шкалы CRIES,

потому что данное обстоятельство позволит обеспечить последовательность оценки и ее соответствие требованиям шкалы [21].

**Шкала NIPS (Neonatal Infant Pain Scale, шкала боли у новорожденных детей).** Шкала боли у новорожденных детей NIPS (табл. 4) представляет собой инструмент по оценке поведенческих реакций при измерении боли у доношенных и недоношенных детей. В шкале NIPS оцениваются 6 поведенческих критериев и 2 физиологических. У детей, которым проводится ИВЛ через эндотрахеальную трубку или трахеостому,

Таблица 2. Шкала N-PASS (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale)

Table 2. N-PASS pain scale (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale)

Оценочные критерии	Седация		Норма	Боль	
	–2	–1		1	2
Плач/раздражительность	Нет/крик при болевых стимулах	Нет/крик при болевых стимулах	Адекватный плач или раздражительность	Раздражительность или плач с периодическим успокоением	Высокий или непрерывный крик
Поведение/спонтанная двигательная активность	Нет возбуждения на некоторые раздражители. Нет стихийных движений	Возникает минимально на раздражители, небольшие стихийные движения	Возникает минимально на раздражители, небольшие стихийные движения	Неспокойный, извивается, часто просыпается	Выгибается, стучит ногами
Выражение лица	Рот приоткрыт. Нет гримас	Минимальные выражения после раздражения	Расслаблено	Различное выражение болевого стимула	Различное болезненное выражение
Конечности/Тонус	Нет рефлексов, гипотония	Слабо сжимает, гипотония	Расслаблены руки и ноги, нормальный тонус	Периодически сжаты пальцы в кулаки. Тело не напряжено	Постоянно сжатые пальцы в кулаки или пальцы выпрямлены. Тело напряжено
Жизненные показатели: ЧСС, ЧД, АД, SpO <sub>2</sub>	Нет изменений. Гиповентиляция или апноэ	Нет изменений. Гиповентиляция или апноэ	Нормальные для ГВ	Увеличение на 10–20% от начального уровня SpO <sub>2</sub> 76–85%, при стимуляции — быстрая стабилизация	Увеличение >20% от начального уровня SpO <sub>2</sub> <75% при стимуляции; плавно восстанавливается при оксигенотерапии; не синхронизирован с аппаратом ИВЛ

Примечание: + 3 балла, если ГВ < 28 нед; + 2 балла, если ГВ 28–31 нед; + 1 балл, если ГВ 32–35 нед. ГВ — гестационный возраст; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыхания; АД — артериальное давление; SpO<sub>2</sub> — степень насыщения кислородом гемоглобина крови.

Таблица 3. Шкала CRIES

Table 3. CRIES Pain Scale

№	Критерий	Баллы		
		0	1	2
1	Плач	Не плачет или тихий плач	Громкий плач, но ребенок быстро успокаивается	Громкий длительный плач/крик
2	Потребность в O <sub>2</sub> при SpO <sub>2</sub> ниже 95%	Нет потребности	Потребность менее 30%	Потребность более 30%
3	Повышение АД и ЧСС	В пределах нормы	До 20% от исходного уровня	Более чем на 20% от исходного уровня
4	Выражение лица	Спокойное	Нахмуривание бровей	Гримаса
5	Сон	Не нарушен	Частое пробуждение	Резко нарушен

Примечание. SpO<sub>2</sub> — уровень насыщения гемоглобина крови кислородом; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

критерий «Плач» оценивается по выражению лица. Спокойные, плавные движения верхних и нижних конечностей у новорожденных детей без мышечной ригидности или позы, сопоставимые с обеих сторон, оцениваются в 0 баллов. Дети, у которых напряжены верхние и нижние конечности (флексия/экстензия), получают 1 балл за каждую из конечностей.

Для оценки ЧСС и SpO<sub>2</sub> по балльной системе требуются сведения об их исходных показателях. Сохранение ЧСС в пределах 10% от исходного уровня, отсутствие потребности в дополнительном кислороде для поддержания SpO<sub>2</sub> оценивается в 0 баллов. Дети с изменением ЧСС в пределах от 11 до 20% от исходных показателей и потребностью в дополнительной оксигенации для поддержания SpO<sub>2</sub> на исходном уровне получают по 1 баллу. При более высоких ЧСС и потребности в дополнительном кислороде выставляется оценка 2 балла.

Любой ребенок, набравший по шкале NIPS больше 3 баллов, испытывает боль. Примечание: баллы по 8 показателям суммируются; 0 – нет боли, 3–5 баллов – умеренно выраженная боль; >5 баллов – сильная боль. Возможны ограничения использования шкалы: ложно низкие значения могут наблюдаться у новорожденных, состояние которых расценивается как тяжелое либо критическое, когда ответная реакция на боль может быть изменена, либо у детей, получающих препараты седативного, релаксирующего действия [9, 22, 23].

**Шкала COMFORT.** Детям, находящимся в критическом состоянии, как правило, проводится респираторная поддержка. Для более точной и подробной оценки уровня боли и седации у таких пациентов разработана шкала COMFORT (табл. 5). В исследованиях по валидации и оценке эффективности шкалы COMFORT большинство участников – дети до 4 лет, которым проводилась ИВЛ, однако данная шкала может применяться у детей вплоть до 18 лет.

В данной шкале предлагается оценить 9 критериев. Каждый параметр оценивается от 1 до 5 баллов. Диапазон от 17 до 26 баллов свидетельствует об адекватной

седации и обезболивании; 9–16 баллов – о передозировке седативных средств; больше 26 баллов – о недостаточной седации и обезболивании [24, 25].

### Практические аспекты применения шкал оценки боли у новорожденных

Инструментальные методы оценки состояния новорожденного ребенка, такие, как электроэнцефалография (ЭЭГ), амплитудно-интегрированная ЭЭГ, электрокардиография и т.д., к сожалению, полностью не заменяют экспресс-тесты для измерения боли. По существу на современном этапе развития неонатальной службы в оценке боли нет более адекватной и объективной альтернативы суждению опытного клинициста, который может принять во внимание весь контекст оценки, включая предыдущий медицинский анамнез, текущий физиологический статус и влияние окружающих факторов. Выбор инструмента оценки боли у новорожденных детей/соответствующей шкалы боли направлен в большей степени на то, чтобы детям своевременно и адекватно оказывались вся необходимая профилактическая и лечебная помощь для снижения интенсивности боли.

В настоящее время только две шкалы имеют модификации с поправками на гестационный возраст пациента: профиль боли у недоношенных детей (PIPP) и шкала боли и седации у новорожденных (N-PASS). Хотя все представленные шкалы использовались для всех новорожденных, только шкалы PIPP и N-PASS включают показатели, специфичные именно для недоношенного ребенка. Согласно данным J. Harris и соавт. (2016) [3], ряду шкал присвоен класс рекомендаций по применению в клинической практике: PIPP, COMFORT – класс рекомендаций А, N-PASS – класс рекомендаций В. Нами проведена сравнительная характеристика шкал по оценке боли у новорожденных (табл. 6).

По нашему мнению, для клинической оценки боли у новорожденных в каждом учреждении необходимо выбрать одну/несколько шкал (в зависимости от гестационного возраста ребенка, наличия хирургии-

Таблица 4. Шкала NIPS

Table 4. Neonatal Infant Pain Scale

№	Критерий	Баллы		
		0	1	2
1	Выражение лица	Спокойное/расслабленное	Гримаса	–
2	Плач	Отсутствует	Периодический	Постоянный
3	Дыхание	Спокойное	Измененное	–
4	Верхние конечности	Расслаблены	Флексия/экстензия	–
5	Нижние конечности	Расслаблены	Флексия/экстензия	–
6	Сон	Спит, спокойный	Беспокойный	–
7	ЧСС	Вариабельность в пределах 10% от исходного уровня	Вариабельность 11–20% от исходного уровня	Вариабельность >20% от исходного уровня
8	SpO <sub>2</sub>	Не требуется дополнительный О <sub>2</sub>	Требуется дополнительный О <sub>2</sub>	–

Примечание. SpO<sub>2</sub> – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений.



ческих отделений). Это позволит объективизировать определение уровня боли у новорожденных детей внутри стационара, а также обеспечить преемственность оценки боли при переводе ребенка в другое отделение.

В соответствии с рекомендациями по оценке боли, седации, абстиненции и делирия у новорожденных и детей в критическом состоянии [3] оценка боли должна проводиться регулярно, в зависимости от терапевтических целей, но с большей частотой (1–2 раза в час), если пациент получает обезболивающее лечение (класс рекомендаций D) [3]. Проверка оценки уровня боли в ОРИТН должна проводиться

регулярно (например, каждые 12 мес) для анализа качества ухода за пациентом и его результатов (класс рекомендации C). Потенциальный риск возникновения синдрома ятрогенной абстиненции опиоидами и/или бензодиазепинами следует учитывать после 5 дней непрерывного приема данных препаратов (класс рекомендации C) [26–30].

Помимо перечисленных шкал, для оценки уровня боли в настоящее время также используются и другие, менее распространенные: FLACC (F – Face; L – Legs; A – Activity; C – Cry, C – Consolability), COVERS (Шкала оценки боли у новорожденных), EDIN6

Таблица 5. Шкала COMFORT

Table 5. COMFORT Scale

№	Критерий	Количество баллов (от 0 до 5)
1	Беспокойство	1 – Глубокий сон. 2 – Поверхностный сон. 3 – Сонливость. 4 – Бодрствует, беспокойный. 5 – Крайне беспокойный
2	Тревожность	1 – Спокоен. 2 – Небольшая тревожность. 3 – Тревожность. 4 – Сильная тревожность. 5 – Паническое состояние
3	Дыхательные нарушения	1 – Нет кашля и спонтанного дыхания. 2 – Спонтанное дыхание, практически не реагирует на вентиляцию. 3 – Периодический кашель/сопротивление аппарату ИВЛ. 4 – Активно дышит помимо аппарата ИВЛ и/или регулярно кашляет. 5 – Выраженное сопротивление аппарату ИВЛ/кашель
4	Плач	1 – Дыхание тихое, не плачет. 2 – Рыдание или затрудненное дыхание. 3 – Стон. 4 – Плач. 5 – Крик
5	Подвижность	1 – Нет движений. 2 – Периодически легкие движения. 3 – Частые небольшие движения. 4 – Активные движения. 5 – Энергичные движения, включая туловище и голову
6	Мышечный тонус	1 – Мышечного тонуса нет. 2 – Мышечный тонус снижен. 3 – Нормальный мышечный тонус. 4 – Повышенный тонус мышц, сгибание пальцев рук и ног. 5 – Выраженная ригидность мышц и выраженное сгибание пальцев рук и ног
7	Мимика	1 – Лицевые мышцы полностью расслаблены. 2 – Тонус лицевых мышц в норме, напряжения нет. 3 – Напряжение отдельных мышц лица. 4 – Выраженное напряжение мышц лица. 5 – Гримаса
8	Среднее артериальное давление	1 – Артериальное давление ниже исходного уровня. 2 – Артериальное давление постоянно на исходном уровне. 3 – Редкое повышение на 15% или более от исходного (1–3 в течение 2 мин наблюдения). 4 – Частые повышения на 15% или более от исходного (>3 в течение 2 мин наблюдения). 5 – Устойчивое повышение на 15% или более от исходного уровня
9	ЧСС	1 – ЧСС ниже исходного уровня. 2 – ЧСС на исходном уровне. 3 – Редкое повышение ЧСС на 15% или более от исходного (1–3 в течение 2 мин наблюдения). 4 – Частые повышения ЧСС на 15% или более от исходного (>3 в течение 2 мин наблюдения). 5 – Устойчивое повышение ЧСС на 15% или более от исходного уровня

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 6. Сравнительная характеристика шкал оценки боли у новорожденных детей  
Table 6. Comparative characteristic of pain assessment scales in newborns

Критерии	NIPS	N-PASS	PIPP	CRIS	COMFORT
Возможность использования у недоношенных детей	Да	Да	Да	Да (с 32 нед ГВ)	Да
Поправка на ГВ	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Количество оцениваемых признаков	8	9	6	5	9
Учет поведенческих реакций (количество)	5	4	3	3	6
Учет данных физических исследований (количество)	2	4	2	2	3
Учет респираторной поддержки	+	++	+	+	+++
Возможность применения в послеоперационном периоде	Да	Да	Да	Да	Да
Возможность определения длительной боли	Нет	Да + уровень седации	Нет	Нет	Да
Показатель надежности*	0,92–0,97 [23]	0,86–0,93 [20]	0,93–0,98 [19]	0,72 [21]	0,79 [25]
Приблизительное время, необходимое для оценки уровня боли, мин	1–2	2–3	1–2	1	3–4

Примечание. \* – в квадратных скобках указаны ссылки на литературу. ГВ – гестационный возраст; + – минимальный учет данных о респираторном статусе и поддержке; ++ – достаточный учет данных респираторного статуса и поддержки пациента; +++ – максимальный учет данных респираторного статуса и поддержки пациента.

(модифицированная шкала оценки боли и дискомфорта у новорожденных). Шкалы, которые используются при оценке боли у детей вне периода новорожденности, такие как ВАШ (визуальная аналоговая шкала), BPS (Behavioral Pain Scale, поведенческая шкала боли), PPOP (Prediction of Post-Operative Pain, шкала прогнозирования послеоперационной боли), CHIPPS (Children's and Infant's Postoperative Pain Scale, послеоперационная шкала боли для детей и новорожденных), DPI (Dolorimeter Pain Index, индекс боли, измеренной с помощью альгезиметра), DDS (Descriptor differential scale, дифференциальная шкала психофизиологических признаков боли) и многие другие, считаются малопригодными для использования в неонатальной практике [31].

## Заключение

Таким образом, современные подходы к оказанию неонатологической медицинской помощи предполагают четкое осознание и понимание того, что новорожденные дети испытывают боль, оценку выраженно-

сти которой можно объективизировать при помощи различных методов и инструментов, основанных на внимательном, тщательном и динамическом изучении физиологических и поведенческих реакций ребенка. Перенесенная в раннем неонатальном периоде боль оставляет последствия в виде нарушений неврологического и поведенческого развития. К сожалению, до настоящего времени в неонатальной практике не разработан универсальный подход к оценке боли у новорожденных детей, поэтому необходимы дальнейшие исследования в отношении эффективности тех или иных существующих инструментов клинической оценки боли. Внедрение в клиническую работу отделений реанимации и интенсивной терапии шкал оценки боли у новорожденных в зависимости от гестационного возраста пациентов, хирургического или терапевтического профиля неонатальных отделений позволит объективизировать и минимизировать уровень боли у новорожденных детей, что, несомненно, улучшит результаты лечения и качество жизни таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20154271. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4271>
2. Brummelte S., Grunau R.E., Chau V., Poskitt K.J., Brant R., Vinall J. et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol* 2012; 71(3): 385–396. DOI: 10.1002/ana.22267
3. Harris J., Ramelet A.S., van Dijk M., Pokorna P., Wielenga J., Tume L. et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 972–986. DOI: 10.1007/s00134-016-4344-1
4. Stevens B.J., Pillai R.R., Oberlander T.F., Gibbins S. Assessment of pain in neonates and infants. In: K.J. Anand, B.J. Stevens, P.J. McGrath (eds). *Pain in neonates and infants*. New York: Elsevier, 2007; 67–86.
5. Pillai R.R., Stevens B.J., McKeever P., Gibbins S., Asztalos L., Katz J. et al. Chronic pain in hospitalized infants: health professionals' perspectives. *J Pain* 2009; 10: 1217–1225. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.04.013

6. Ambuel B., Hamlett K.W., Marx C.M., Blumer J.L. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17: 95–109. DOI: 10.1093/jpepsy/17.1.95
7. Carbajal R., Eriksson M., Courtois E., Boyle E., Avila-Alvarez A., Andersen R.D. et al. EUROPAIN Survey Working Group Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 796–812. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00331-8
8. Steven M.D., Sunil K.S. Manual of Neonatal Respiratory Care. Springer International Publishing Switzerland, 2017; 820. DOI: 10.1007/978-3-319-39839-6
9. Marko T., Dickerson M.L. Clinical handbook of neonatal pain management for nurses. New York, 2017; 219.
10. Williams M.D., Lascelles B.D. Early Neonatal Pain—A Review of Clinical and Experimental Implications on Painful Conditions Later in Life. *Front Pediatr* 2020; 8: 30. DOI:10.3389/fped.2020.00030
11. Wong D.L., Hess C.S. Clinical Manual of Pediatric Nursing: manual. D.L. Wong. Whaley. St. Louis; Mosby Year Book, 2000; 698.
12. Roofthoof D.W., Simons S.H., Anand K.J., Tibboel D., van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 2014; 105: 218–226. DOI: 10.1159/000357207
13. Carbajal R., Rousset A., Danan C., Coquery S., Nolent P., Ducrocq S. et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; 300: 60–70. DOI: 10.1001/jama.300.1.60
14. Xu W., Walsh S., Cong X.S. Development of Accumulated Pain/Stressor Scale (APSS) in NICUs: A National Survey. *Pain Manag Nurs* 2016; 17(6): 354–362. DOI: 10.1016/j.pmn.2016.08.004
15. Lyngstad L.T., Tandberg B.S., Storm H., Ekeberg B.L., Moen A. Does skin-to-skin contact reduce stress during diaper change in preterm infants? *Early Hum Dev* 2014; 90(4): 169–172. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.01.011
16. Taylor B.J., Robbins J.M., Gold J.I., Anand K.J. Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter observational study. *Pediatrics* 2006; 118(4): e992–1000. DOI: 10.1542/peds.2005-3203
17. Perry M., Tan Z., Chen J., Weidig T., Xu W., Cong X.S. Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018; 30(4): 549–561. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.07.013
18. Witt N., Coyner S., Edwards C., Bradshaw H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2016; 4: 1–10. DOI:10.1007/s40138-016-0089-y
19. Walden M., Gibbins S. Pain assessment and management guideline for practice (3rd ed.). Glenview, IL: National Association of Neonatal Nurses, 2012; 332.
20. Hummel P., Puchalski M., Creech S.D., Weiss M.G. Clinical reliability and validity of the N-PASS: Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008; 28(1): 55–60. DOI: 10.1038/sj.jp.7211861
21. Krechel S.W., Bindler J. CRIES: A new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric Anaesthesia* 1995; 5: 53–61.
22. Alcock L.J. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network* 1993; 12(6): 59–66.
23. Gallo A.M. The fifth vital sign: Implementation of neonatal infant pain scale. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 2003; 32(2): 206. DOI: 10.1177/0884217503251745
24. Maaskant P., Raymakers Janssen E., Veldhoen E. Ista E., Lucas C., Vermeulen H. The clinimetric properties of the COMFORT scale: A systematic review. *Eur J Pain* 2016; 20(10): 1587–1611. DOI: 10.1002/ejp.880
25. Van Dijk M., de Boer J.B., Koot H.M., Tibboel D., Passchier J., Duivenvoorden H.J. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000; 84 (23): 367–377.
26. Flick R.P., Hebl J.R. Pain management in the postpartum period. *Issues of Clinics in Perinatal* 2013; 40 (3): 337–600.
27. Lawrence J., Alcock D., McGrath P., Kay J., MacMurray S.B., Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993; 12(6): 59–66.
28. Hummel P., Lawlor-Klean P., Weiss M.G. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol* 2010; 30(7): 474–478. DOI: 10.1038/jp.2009.185
29. Jonsdottir R.B., Kristjansdottir G. The sensitivity of the Premature Infant Pain Profile – PIPP to measure pain in hospitalized neonates. *J Eval Clin Pract* 2005; 11(6): 598–605.
30. Purser L., Warfield K., Richardson C. Making pain visible: an audit and review of documentation to improve the use of pain assessment by implementing pain as the fifth vital sign. *Pain Manag Nurs* 2014; 15: 137–142. DOI: 10.1016/j.pmn.2012.07.007
31. Неонатальная неврология (коллективная монография). Под ред. В.М. Студеникина, Ш.Ш. Шамансурова. М.: Медфорум, 2014; 480. [Neonatal neurology (collective monograph). V.M. Studenikin, S.S. Shamansurova (eds). Moscow: Medforum, 2014; 480. (in Russ)].

Поступила: 15.04.20

Received on: 2020.04.15

**Источник финансирования:**

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90074.

**Source of financing:**

The research was carried out with the financial support of the RFFI under research project No. 19-315-90074.

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

**Вклад авторов:**

Вклад авторов статьи был равным и заключался в сборе информации, его анализе и подготовке статьи к публикации.

**Contribution of authors:**

The contribution of the authors of the article was equal and consisted in collecting information, its analysis and preparation of the article for publication.

## Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей

И.В. Никитина<sup>1</sup>, А.Е. Донников<sup>1</sup>, О.А. Крог-Йенсен<sup>1,2</sup>, А.А. Ленюшкина<sup>1</sup>, Н.Д. Дегтярева<sup>2</sup>,  
А.В. Дегтярева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in children with COVID-19

I.V. Nikitina<sup>1</sup>, A.E. Donnikov<sup>1</sup>, O.A. Krogh-Jensen<sup>1,2</sup>, A.A. Lenyushkina<sup>1</sup>, N.D. Degtyareva<sup>2</sup>,  
A.V. Degtyareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Известно, что дети болеют COVID-19 значительно реже взрослых и переносят заболевание в более легкой форме, зачастую бессимптомно, что объясняется возрастными характеристиками их иммунного ответа в совокупности с особенностями ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Данные последних исследований продемонстрировали широкую представленность элементов РАС в легких и помимо осуществления основной, вазорегуляторной функции, их активное участие в процессе воспаления. Каскад реакций РАС представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 и в данном обзоре рассмотрен с двух позиций: экспрессии рецепторов ACE2 и полиморфизмов определенных генов этой системы. Установлено, что трансмембранный белок ACE2 не только служит «входными воротами» для вируса, но и играет регуляторную роль, превращая провоспалительный вазоконстриктор ангиотензин II в противовоспалительный ангиотензин (1–7), обладающий вазодилатирующими свойствами. Более высокое содержание ACE2 у детей по сравнению с таковым у взрослых способствует сохранению баланса в системе РАС и препятствует развитию осложнений. Установлено также, что наличие определенных генетических полиморфизмов (*AGTR1*, *AGTR2*, *ACE2*, *ACE*) может определять дисбаланс компонентов РАС, приводя к более выраженным реакциям альвеолоцитов, эндотелия сосудов и гладкомышечных волокон в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 за счет сдвига в сторону вазоконстрикторного, пролиферативного и профибротического механизмов. Кроме того, генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм COVID-19 может быть заключаться в наличии у пациентов определенных генетических полиморфизмов генов *NOS*, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, процессов роста и пролиферации клеток.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, иммунная реакция, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ренин-ангиотензиновая система, поражение легких, SARS-CoV-2, COVID-19, генетические полиморфизмы, гены *ACE2*, *AGTR2*, *AGTR1*, *NOS*.

**Для цитирования:** Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(4): 16–26. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26

It is a common fact that children are less susceptible to COVID-19 than adults, and they usually have milder forms often without symptoms, due to the age-related characteristics of their immune response and the features of the renin-angiotensin system (RAS). The recent studies have shown that the RAS elements are widely represented in the lungs, and they actively participate in the inflammation process in addition to their main vasoregulatory function. The cascade of RAS reactions is one of the key links in the pathogenesis of COVID-19, and it is analyzed from two positions: expression of ACE2 receptors and polymorphisms of certain genes of this system. The studies have demonstrated that the ACE2 transmembrane protein is both the “entry gate” for the virus, and it also plays a regulatory role, turning the pro-inflammatory vasoconstrictor angiotensin II into anti-inflammatory angiotensin (1–7) with vasodilating properties. A higher content of ACE2 in children as compared to that in adults maintains the RAS system balance and prevents the development of complications. It has been also found that certain genetic polymorphisms (*AGTR1*, *AGTR2*, *ACE2*, *ACE*) can cause the imbalance of RAS components, leading to more pronounced reactions of alveolocytosis, vascular endothelium and smooth muscle fibers in response to SARS-CoV-2 infection due to a shift of the vasoconstrictor, proliferative and profibrotic mechanisms. The patients with certain genetic polymorphisms of *NOS* genes regulating vascular tone, cell growth and proliferation may have a genetic predisposition to the development of severe forms of COVID-19.

**Key words:** children, neonates, immune response, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, renin-angiotensin system, lung injury, SARS-CoV-2, COVID-19, genetic polymorphisms, *ACE2*, *AGTR2*, *AGTR1*, *NOS*.

**For citation:** Nikitina I.V., Donnikov A.E., O.A. Krogh-Jensen, Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V., The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in children with COVID-19. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(4): 16–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26

**К**оронавирусы (Coronaviridae) представляют собой семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, которые впервые были описаны в 1966 г. D.A. Tyrrell и M.L. Вуное как возбудители

острых респираторных инфекций. Семейство включает 4 рода (альфа-, бета-, гамма-, дельта-) и около 40 видов. Патогенными для человека являются всего лишь 7 видов, 2 из них относятся роду альфа-корона-



вирусов (hCoV E229 и hCoV NL63) и 5 — к бета-коронавирусам (hCoV OC43, hCoV HKUI, SARS-CoV, MERS-CoV и новый SARS-CoV-2). Наибольшей вирулентностью обладают бета-коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Ранее были зарегистрированы вспышки инфекции, вызванной SARS-CoV (2003 г.) и MERS-CoV (2013 г.), сопровождавшиеся развитием тяжелого острого респираторного синдрома и пневмонии. Однако распространение нового вируса SARS-Cov-2 и вызываемого им заболевания COVID-19 (Coronavirus disease 2019) 11 марта 2020 г. приобрело пандемический характер.

За время от начала появления первых случаев заболевания (в ноябре 2019 г., г. Ухань, Китай) до настоящего времени накоплено большое число наблюдений реализации и особенностей течения заболевания среди пациентов различных возрастных групп как в Китае, так и за его пределами. Опубликованные научные данные позволяют сделать заключение о том, что дети болеют COVID-19 значительно реже взрослых и переносят заболевание в более легкой форме, а зачастую бессимптомно. Так, по данным китайских исследователей, дети от 0 до 9 лет составляют 0,9% от больных с данным подтвержденным заболеванием, летальных исходов среди них не зарегистрировано; дети в возрасте 10–19 лет составляют 1,2% от числа заболевших, с 1 летальным исходом [1, 2]. Аналогичные результаты показывают данные Национального итальянского отчета от 23.03.20: 318 (0,5%) подтвержденных случаев в возрастной группе 0–9 лет и 386 (0,7%) подтвержденных случаев в возрастной группе 10–19 лет. Такие же данные представлены в отчете от 02.04.20 о заболеваемости и смерт-

ности в США: возрастная группа 0–18 лет составляет 1,7% от всех зараженных. Частота развития тяжелых форм заболевания и, соответственно, потребности в интенсивной терапии также значительно ниже, чем у взрослых. Дети составляли 0,25% от общего числа пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии в Италии, области Ломбардия [3]. В целом сообщения о заболевании новорожденных COVID-19 во всем мире остаются единичными [4–6].

Так как обычно респираторные вирусные инфекции, напротив, преобладают у детей, особенно младше 5 лет, эксперты начали задаваться вопросом, в чем заключается секрет низкой восприимчивости детского организма к патологическому воздействию SARS-CoV-2. Окончательного ответа в настоящее время нет, в литературе в качестве возможных причин рассматриваются влияние особенностей иммунного ответа и компонентов PAC, которая, наряду с влиянием на сердечно-сосудистую систему, принимает участие в активации воспалительных реакций [7, 8].

Генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм COVID-19 изучена мало. Однако генетические исследования предрасположенности к тяжелым поражениям легких при других заболеваниях, таких как муковисцидоз, пневмония, бронхолегочная дисплазия позволили выявить гены — регуляторы основных патологических процессов в легочной ткани. Показана статистически значимая взаимосвязь тяжести течения и риска развития осложнений с определенными аллельными вариантами генов врожденного иммунитета, регуляторов сосудистого тонуса и энергетического обмена, в том числе системы PAC, которые могут рассматриваться в дальнейшем как возможные точки терапевтического приложения.

**Цель** данной публикации — обзор современных научных представлений об особенностях патогенеза COVID-19 и анализ факторов, способных влиять на реализацию и определять тяжесть течения заболевания в детском возрасте.

## Материал и методы

Проведен анализ международной литературы в базах данных PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar. Целью запросов были характеристика SARS-Cov-2, COVID-19 у детей, особенности иммунной системы у детей разного возраста, рецепторы ACE2, ренин-ангиотензиновая система, генетические полиморфизмы и их связь с повреждением легких.

## Патогенез COVID-19

SARS-CoV-2 отличается от всех других широко распространенных респираторных вирусов структурой и расположением своих поверхностных антигенов. Для обеспечения жизнедеятельности вирусы используют различные рецепторы как для про-

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Никитина Ирина Владимировна — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры неонатологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1103-1908 e-mail: i\_nikitina@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич — к.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова ORCID: 0000-0003-3504-2406

Крог-Йенсен Ольга Александровна — к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, доц. кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5178-5659

Ленюшкина Анна Алексеевна — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. им. академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-8929-2991

Дегтярева Наталья Дмитриевна — студентка 3-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8100-0189

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. им. академика В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

никновения в клетки хозяина, так и для дальнейшей репликации и сборки вирионов. Доказано, что поверхностные рецепторы клеток распределены неравномерно и в различной концентрации в разных тканях, что обуславливает гетерогенность первичной локализации и выраженности инфекционного процесса. Так, альфа-коронавирус hCoV-229E для эндцитоза использует аминопептидазу N человека (human aminopeptidase N — hAPN), при этом повреждая эпителий носовой полости, вирус гриппа проникает через сialiрированные гликоконъюгаты на поверхности эпителия гортани и трахеи и при условии дальнейшего распространения вызывает диффузное воспаление в бронхах и бронхиолах [9, 10].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку осуществляется с помощью поверхностных S-spike белков, имеющих только у бета-коронавирусов. Своей внешней частью они связываются с мембранными рецепторами клетки. S-белки коронавирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 взаимодействуют с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (ACE2) в районе участка с протеазной активностью. Известно, что белок ACE2 экспрессируется в большинстве тканей человека: на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкой кишки, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также на поверхности гладкомышечных клеток в большинстве органов [11]. Для активации вирусного S-белка необходим фермент — мембраносвязанная сериновая протеаза 2-го типа (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2), который также расщепляет ACE2, что облегчает слияние вирусных клеток с мембранами [12]. Еще одной мишенью для SARS-CoV-2 на поверхности клеток служит белок CD147, с которым соединяется не только возбудитель атипичной пневмонии SARS-CoV, но и малярийный плазмодий [13]. Перечисленные особенности приводят к принципиально иному, чем при проникновении других широко распространенных респираторных вирусов, ответу организма на инфицирование, заключающемуся в комплексной активации компонентов иммунного ответа и компонентов PAC [14].

Вирус SARS-CoV-2 соединяется с рецепторами на поверхности эпителия верхних и/или нижних дыхательных путей, проникает в клетки, связывается там с эндосомальными Toll-like рецепторами (TLR) 3-го и 7-го типов и цитоплазматическими РНК-рецепторами. Запускается каскад реакций врожденного иммунитета: происходит активация NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и IRF (interferon regulatory factors) путей, продукция интерферонов, интерлейкина-1 и -6, активируется адаптивный клеточный иммунитет — преобладающую роль играет адекватная активность цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, которые обеспечивают выброс цитотоксических гранул и интерферонов, и Т-хелперов CD4<sup>+</sup>, которые, в свою очередь, запускают гуморальный иммунитет. При благоприятном

течении заболевания сформированная таким образом противовирусная активность организма обеспечивает ограничение избыточного воспаления, прекращение репликации вируса, его элиминацию и скорее всего в большинстве случаев не приводит к поражению нижних дыхательных путей [15, 16].

Отличительная особенность SARS-CoV-2 состоит в его свойстве в ряде случаев идти «в обход», не давая организму сформировать эффективный иммунный ответ на уровне врожденных и местных механизмов, и, наоборот, запуская каскад реакций мощного персистирующего воспаления. При этом происходит чрезмерный выброс провоспалительных цитокинов, раннее образование незрелых/неэффективных антител с формированием иммунокомплексов и репликацией вируса в антигенпрезентирующих клетках, что усугубляет воспалительную реакцию и приводит к повреждению различных тканей иммунными комплексами.

Одновременно с запуском иммунных реакций SARS-CoV-2 подавляет активность ACE2, приводит к дисбалансу в PAC, недостатку ангиотензина (1–7) и избыточному накоплению ангиотензина II — мощного вазоконстриктора, который оказывает также провоспалительное, профибротическое и протромботическое действие. Каскад реакций PAC детально описан далее.

Современные представления о механизмах патогенеза COVID-19 представлены на рис. 1. Данный путь реагирования иммунной системы очень схож с таковым у пациентов, страдающих заболеваниями, при которых развивается вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (sHLH — secondary hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome), нередко в литературе его называют вторичным гемофагоцитарным синдромом [17–21]. Данный синдром представляет собой приобретенную дисфункцию иммунной системы при тяжелых инфекциях, прежде всего вирусной этиологии, аутоиммунных заболеваниях, некоторых опухолях и является угрожающим жизни состоянием. Патофизиологический субстрат заболевания представляет собой избыточную пролиферацию активированных Т-клеток и макрофагов, накапливающихся в печени, селезенке, лимфатических узлах. Системная активация макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и гиперцитокинемия лежат в основе цитотоксических эффектов (рис. 2). Характерным, но неспецифическим морфологическим признаком синдрома служит гемофагоцитоз. Системная активация макрофагов приводит к тому, что они самопроизвольно начинают фагоцитировать форменные элементы крови (тромбоциты, эритроциты и полиморфно-ядерные клетки). Инфильтрация тканей активированными Т-лимфоцитами CD8<sup>+</sup> и макрофагами в сочетании с гиперцитокинемией представляют классические особенности вторичного гемофагоцитарного синдрома, которые приводят к развитию цитопении, геморрагического

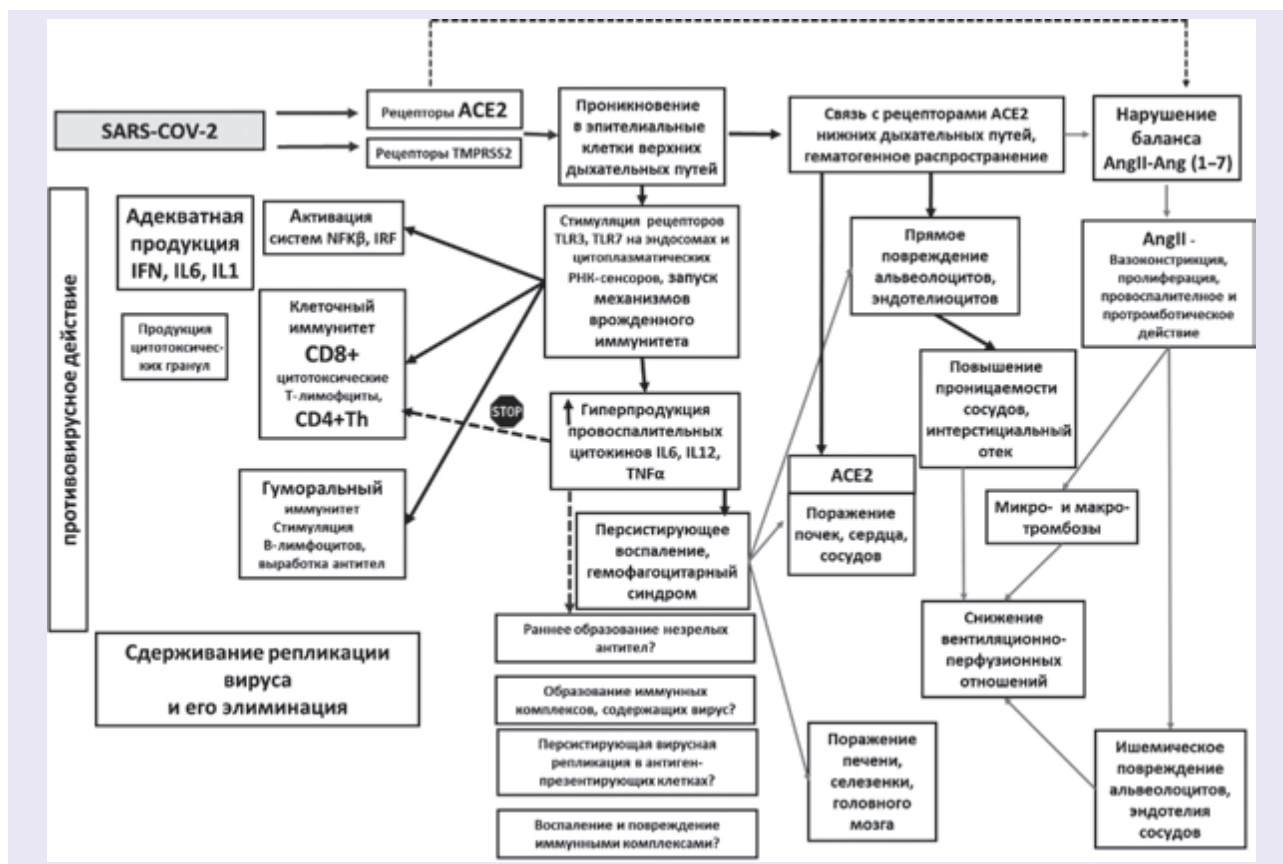


Рис. 1. Современные представления о патогенезе COVID-19. Составлено авторами.

ACE2 – angiotensin converting enzyme 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа, IFN – интерферон, IL – интерлейкин, ANG – ангиотензин, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа.

Fig. 1. Current views on the pathogenesis of COVID-19. Composed by the authors.

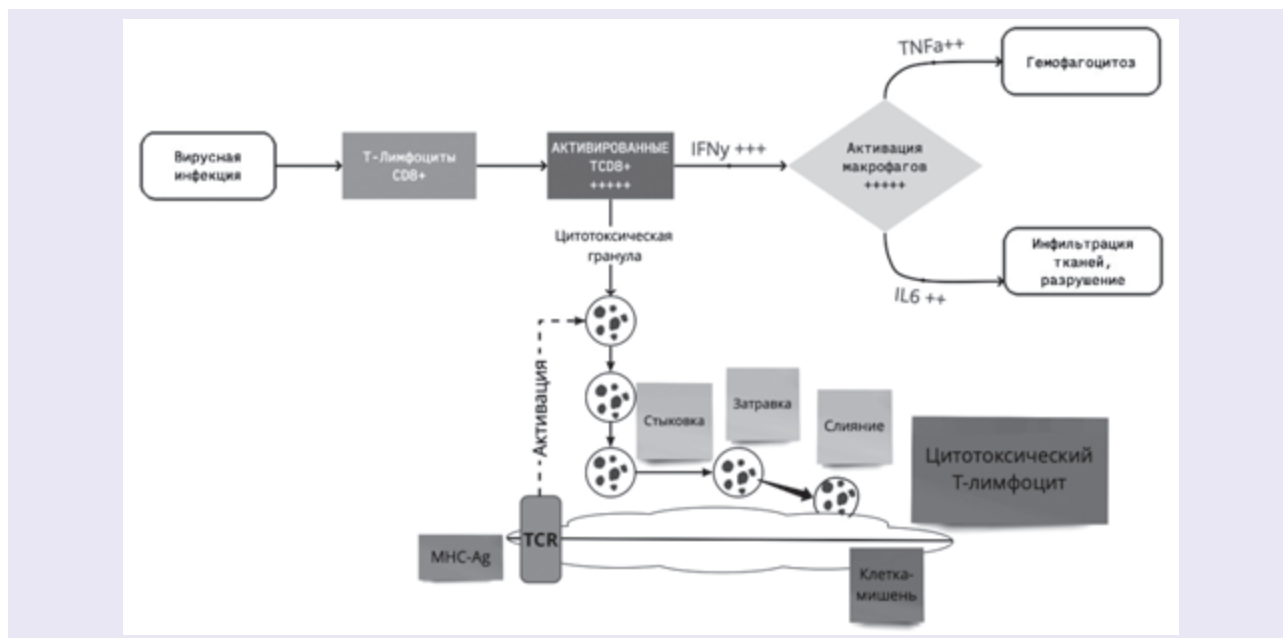


Рис. 2. Механизм развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Составлено авторами.

MHC-Ag – Major histocompatibility complex antigen – антиген главного комплекса гистосовместимости, TCR – T-cell receptor – Т-клеточный рецептор.

Fig. 2. The mechanism of development of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Composed by the authors.

синдрома, коагулопатии, обширным некрозам тканей и формированию синдрома полиорганной недостаточности.

### Особенности иммунной системы детей и новорожденных

В настоящее время активно обсуждаются возрастные особенности иммунитета детей в отношении развития тяжелых форм COVID-19 и его осложнений. Хорошо известно, что формирование иммунной системы человека — непрерывный процесс, начиная от эмбрионального периода и заканчивая периодом зрелого возраста. В норме внутриутробное развитие плода происходит в условиях низкой антигенной стимуляции, поэтому иммунная система здоровых доношенных новорожденных во многом отличается от иммунной системы взрослых людей.

В процессе нормально протекающей беременности иммунная система плода и иммунная система матери находятся в состоянии равновесия и иммунологической толерантности. Неонатальный иммунный ответ направлен на подавление развития ответа Th1-типа (Т-хелперы 1-го типа) и превалирование ответа Th2-типа (Т-хелперы 2-го типа), что обеспечивает поддержание толерантности к материнским антигенам внутриутробно. «Иммунологическая провокация» со стороны плода по отношению к материнскому организму может привести к преждевременным родам, в связи с чем в норме иммунный ответ новорожденных смещен в сторону противовоспалительного Th2-ответа.

К особенностям иммунной системы детей, в частности новорожденных, по сравнению со взрослыми относятся незрелость некоторых звеньев врожденного иммунитета. Известно, что индуцированные мононуклеары новорожденных по сравнению с таковыми у взрослых секретируют заметно меньше провоспалительных Th1-поляризационных цитокинов — TNF- $\alpha$ , (фактор некроза опухолей альфа), IFN $\gamma$  (интерферон-гамма) [22–25]. В силу менее выраженного цитокинового ответа на инфекционный агент дети практически не подвержены гиперцитокинемии и поэтому многие инфекционные заболевания (так называемые детские инфекции) протекают у детей гораздо легче, чем у взрослых [26]. На фоне несформированного адаптивного иммунитета первостепенное значение для защиты новорожденных от инфекции принадлежит фагоцитам, способным быстро мигрировать к месту инвазии патогена, распознавать его и обезвреживать за счет действия бактерицидных ферментов и небелковых молекул, а также нейтрофильным гранулоцитам и моноцитам, оказывающим иммунорегуляторное воздействие [27–29].

Второй иммунологический фактор, который может благоприятно влиять на течение заболевания, — клеточный состав крови: у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми абсолютное

количество лимфоцитов выше, а в популяционном составе преобладают Т-хелперы 2-го типа [25].

Ряд экспертов полагают, что низкая частота COVID-19 у детей также может быть связана с «тренированным» иммунитетом. Концепция этого явления была предложена не так давно, в 2013 г. M.G. Netea [30]. Она заключается в длительном функциональном перепрограммировании врожденных иммунных клеток, которое запускается экзогенными или эндогенными факторами, вызывая стойкое повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра инфекционных агентов. Перепрограммирование вызывается предварительными контактами с патогенами, а точнее с их молекулярными паттернами. В отличие от взрослых у детей дошкольного и школьного возраста существует постоянный, так называемый тренинг иммунной системы в связи с частыми вирусными инфекциями, плановой вакцинацией и длительным пребыванием в детских коллективах, что формирует быстрый и эффективный защитный ответ организма при воздействии различных патогенов [8, 30]. Концепция «тренированного» иммунитета также активно обсуждается некоторыми авторами, предполагающими связь низкой частоты тяжелых случаев COVID-19 с вакцинацией против туберкулеза вакциной БЦЖ [9, 31, 32].

Таким образом, на основании имеющихся данных можно сделать вывод, что своеобразной защитой от COVID-19, вероятнее всего, служат незрелость отдельных звеньев врожденного иммунитета, конституционально высокий уровень лимфоцитов, сдвиг их популяционного состава в сторону Th-2 и смещение иммунологического ответа в сторону противовоспалительного, низкий уровень стимуляционной активности и клеток Th-1, моноцитов и дендритных клеток, а также активный «тренированный» иммунитет у детей дошкольного и школьного возраста, что обеспечивает активную противовирусную защиту без развития чрезмерно интенсивного каскада иммунологических реакций.

### Исследования ренин-ангиотензиновой системы

**Роль ACE2 в патогенезе COVID-19. Возрастные и гендерные различия экспрессии ACE2 как фактор, способный оказывать влияние на тяжесть заболевания.** В настоящее время в патогенезе COVID-19 большое внимание уделяется роли ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2 — angiotensin converting enzyme 2) — мембранного белка и одного из компонентов PAC. ACE2 широко представлен на мембранах клеток верхних дыхательных путей, легких, сердца, почек и кишечника, а также может находиться в свободной форме в плазме крови. Данный белок катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин (1–7) (рис. 3). Роль каскада реакций PAC широко изучена в процессах регуляции артериального давления, функции почек и сердечно-сосудистой системы,



однако в настоящее время признано, что РАС имеет несколько точек приложения в организме, в том числе в ряде процессов в легких [33–35].

Следует отметить, что ангиотензин II, один из основных гормонов РАС, индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток легочных артерий и альвеолярных эпителиальных клеток, играет важную роль в фиброгенезе вследствие острого повреждения легких (вызывая трансформацию экспрессии фактора роста альфа в легких, способствует пролифе-

рации фибробластов), запускает гипертрофический и гиперпластический рост гладкомышечных клеток сосудов (миоинтимальная гиперплазия), регулирует экспрессию NO-синтазы [36, 37]. Кроме того, ангиотензин II *in vitro* проявил себя как активатор воспаления, повышающий синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов через рецепторы AT1 и AT2 с последующей активацией NF-κB пути. NF-κB — белковый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК, продукцию цитокинов и выживае-



Рис. 3. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе. Составлено авторами.

ACE — angiotensin-converting enzyme — ангиотензинпревращающий фермент; ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2 — ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа.

Fig. 3. Current views on the renin-angiotensin system. Composed by the authors.



Рис. 4. Современные представления о связи COVID-19 и ренин-ангиотензивной системы (РАС) [1,8]. Составлено авторами.

Fig. 4. Current understanding of the relationship between COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS) [1,8]. Composed by the authors.

мость клеток. NF-κB играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа на инфекцию. Ангиотензин 1–7, в свою очередь, обладает обратными, протективными, свойствами — вазодилатация, антипролиферативное действие. Избыточное накопление ангиотензина II и брадикинина может быть одной из причин развития интерстициального отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

Связь инвазии вирусов с рецепторами ACE2 была обнаружена еще во время предыдущих эпидемий коронавирусов SARS (2002 г.) и MERS (2013 г.). К моменту вспышки новой коронавирусной инфекции были достаточно хорошо изучены особенности взаимодействия вируса с ACE2. Так как последовательность аминокислот S-шипа (S-белка) на поверхности вируса SARS-CoV-2 на 76–80% повторяет структуру такового у других коронавирусов, результаты этих исследований можно частично экстраполировать на патогенез COVID-19.

После высокоаффинного соединения вируса с ACE2 происходит слияние с клеткой хозяина, проникновение в нее и размножение вируса. В настоящее время в мире существуют две основные, прямо противоположные по своей сути теории о роли ACE2 в развитии заболевания COVID-19. Согласно первой теории ACE2 играет протективную роль. Вирус после проникновения в клетку подавляет активность ACE2, соответственно смещает баланс в РАС в сторону накопления провоспалительного ангиотензина II. Следовательно, наличие ACE2 в большом количестве на мембранах клеток, как и высокая концентрация свободного ACE2, способствуют протективному воздействию ангиотензина (1–7), который предотвращает развитие неконтролируемого воспаления и вазоконстрикции.

Согласно второй теории ACE2 рассматривается как основная точка инвазии вируса, и, соответственно, чем больше экспрессия этого белка на клеточных мембранах, тем выше вероятность возникновения заболевания. Современные представления о связи COVID-19 и РАС приведены на рис. 4.

Первая теория подтверждается результатами ряда исследований, выполненных в предыдущее десятилетие, которые в основном проведены на животных. Так, Х. Хие и соавт. [38] в своем исследовании на крысах показали, что экспрессия ACE2 на мембранах эпителия бронхов, альвеол, эндотелии и гладкомышечных клетках легочных сосудов значительно снижается с возрастом; кроме того, прослеживалась зависимость содержания ACE2 от пола у старых особей (у самок выше, чем у самцов). Голландские ученые исследовали содержание компонентов РАС в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у крыс с искусственно вызванным острым респираторным дистресс-синдромом. Было выявлено заметное снижение содержания ACE2 у крыс, которым проводилась искусственная вентиляция легких, что кон-

трастировало с повышенным содержанием свободного (растворимого) белка ACE2 в этих образцах. Иммуногистохимические исследования показали, что в легких существует локальная РАС: фибробласты легких, альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки способны экспрессировать гены, кодирующие компоненты РАС и синтезирующие пептиды РАС, такие как ACE, ACE2, рецептор AT1 и MAS (Мас-рецептор ангиотензина (1–7)). Установлено, что ACE и ACE2 являются основными ферментами, контролирующими локальные количества ангиотензина II и ангиотензина (1–7) [39].

Протективная роль ACE2 показана К. Куба и соавт. [40] во время предыдущей эпидемии SARS-CoV. Эти результаты подтверждены J. Chen и соавт. [41] во время текущей пандемии COVID-19. Исследовалась экспрессия ACE2 у заболевших индивидуумов: она оказалась выше у женщин, чем у мужчин, и была обратно пропорциональна возрасту. Было выявлено также, что в экспрессии ACE2 участвуют эстрогены и цитокины [41]. Однако методология данного исследования, описанная в предварительной версии статьи, представлена недостаточно подробно и не позволяет сделать окончательные выводы, особенно относительно детской популяции.

Данные о зависимости экспрессии ACE2 от возраста и пола соответствуют фактической мировой статистике COVID-19: заболевание имеет менее тяжелое течение у женщин. Анализ 2000 случаев в Китае показал, что во время основной вспышки болезни (с декабря 2019 по февраль 2020 г.) на долю пациентов мужского пола приходилось около 60% случаев инфекции. А китайский центр по контролю и профилактике заболеваний сообщил, что смертность среди мужчин составила 2,8% против 1,7% среди женщин [2]. По данным отчета Министерства здравоохранения Испании от 03.04.20, среди мужчин и женщин зафиксировано примерно одинаковое число случаев заболевания COVID-19. Однако потребность в интенсивной терапии, как и частота летальных исходов у мужчин, были в 2 раза выше, чем у женщин [42].

Данных, подтверждающих вторую теорию о негативном влиянии высокого содержания ACE2, в настоящее время недостаточно. Исследования проведены на малых и неоднородных выборках пациентов. Кроме того, отмечается многократное цитирование весьма сомнительных исследований, опубликованных во время пандемии в виде препринтов, не прошедших детальный экспертный анализ [1].

Обобщая результаты исследований последних десятилетий, можно сделать вывод, что компоненты РАС широко представлены в легочной ткани и, помимо осуществления основной, вазорегуляторной функции, также активно участвуют в процессе воспаления. Установлено, что ангиотензин I и ангиотензин II служат активаторами воспаления,

посредством взаимодействия с рецепторами AGTR1 и AGTR2 способствуют повреждению альвеолоцитов и эндотелиоцитов, развитию интерстициального отека и инфильтрации, что в совокупности с мощным пролиферативным и профибротическим действием ангиотензина II в итоге приводит к фиброзу легочной ткани. Степень агрессивности воздействия ангиотензина I и ангиотензина II определяется количеством фермента ACE2, который приводит к снижению их уровня, превращая в ангиотензин (1–7). В связи с этим более высокое содержание ACE2 у детей по сравнению со взрослыми предотвращает дисбаланс в системе РАС и, соответственно, защищает клетки и ткани от повреждающего воздействия ангиотензина II.

**Генетически обусловленные особенности баланса про- и противовоспалительных элементов системы РАС (ангиотензин II — ангиотензин (1–7)) как фактор, способный определять тяжесть течения и возможные осложнения COVID-19.** Мы предполагаем, что баланс между про- и противовоспалительными компонентами системы РАС определяется не только возрастными и гендерными особенностями экспрессии ACE2, но и генетическими механизмами. Генетические исследования звеньев РАС показали, что существует взаимосвязь не одного, а нескольких генов этой системы с развитием тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и легких.

Убедительных данных об изолированном влиянии полиморфизма гена *ACE2* на реализацию и тяжесть инфекционного процесса COVID-19 пока нет. Крупное общепопуляционное исследование, проведенное в Голландии, не обнаружило статистически значимой связи полиморфизмов этого гена с поражением легких, сердца или почек, несмотря на большую выборку исследуемых (образцы крови 36 339 человек, собранных биобанком Lifelines в 2015 г.) [43]. Однако в ходе бразильского исследования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было выявлено, что сочетание полиморфизмов генов *ACE2* и *ACE* статистически значимо повышает риск развития артериальной гипертензии (*ACE2* аллель G и *ACE* генотип DD) [44].

Еще одним геном, который может потенциально влиять на тяжесть течения COVID-19, является ген *AGTR2*, который кодирует рецепторы ангиотензина II 2-го типа. Работы по изучению данного гена проводились как в клинических условиях у пациентов с тяжелыми заболеваниями легких, так и в экспериментальных моделях на животных. Было показано, что инактивация гена *AGTR2* путем подкожных инъекций селективного AGTR2-антагониста улучшает функцию легких при муковисцидозе [45]. Выявлены роль гена *AGTR2* в моделировании чувствительности к инсулину и его аллель-специфическая активность в мышечных клетках [46]. Исследование биоптатов у пациентов с идиопатическим легочным фибро-

зом показало, что опосредованные AGTR2 эффекты ангиотензина II доминируют в активированных миофибробластах, и это может приводить к нарушению эпителиально-мезенхимального взаимодействия, тем самым запуская фиброгенез [47]. Таким образом, можно предположить, что именно связывание SARS-CoV-2 с AGTR2 напрямую и/или опосредовано через рецептор ACE2 приводит к дисбалансу в РАС, недостатку ангиотензина (1–7), избыточному накоплению ангиотензина II и, как следствие, к более тяжелым формам заболевания [48].

Помимо прямого воздействия *AGTR2* на легочную ткань, описано его опосредованное участие в регуляции экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (NOS) — одного из основных регуляторов вентиляционно-перфузионных отношений [49, 50]. Ген *NOS3* постоянно экспрессируется в эпителии дыхательных путей, уровень повышается при физической нагрузке, стрессе, хронической гипоксии. Оксид азота известен как сильный эндогенный фактор, принимающий участие в процессах ангиогенеза, иммунорегуляции и выработки поверхностно-активных веществ, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, повышающий проницаемость эндотелия и подавляющий адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. Снижение продукции эндогенного оксида азота вызывает вазоконстрикцию, в результате которой повышается артериальное давление.

Вопрос о роли полиморфизмов генов *AGTR2* и *NOS3* в развитии инфекционных процессов и поражения легких у новорожденных остается недостаточно освещенным. В 2019 г. было опубликовано два исследования генетических полиморфизмов, проведенных в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. В первое исследование вошли новорожденные дети ( $n=101$ ) с диагнозом «врожденная пневмония», нуждавшиеся в респираторной терапии с рождения. В результате данной работы удалось выявить ассоциацию аллеля С полиморфного локуса гена *NOS3* — 786 с тяжелым проявлением дыхательных нарушений и потребностью в высокочастотной осцилляторной вентиляции легких у новорожденных с врожденной пневмонией ( $p=0,028$ ) [51].

Второе исследование включало 379 новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза, потребовавшими проведения респираторной терапии [52]. В данной работе изучалась ассоциация полиморфизма генов с реализацией врожденной инфекции у новорожденных различного гестационного возраста. Установлено статистически значимое повышение частоты носительства аллелей, связанных со снижением выработки NO, у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями: для *NOS3* -786T>C 62,5% против 34,6% (отношение шансов — ОШ 3,15 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,21 до 8,17;  $p=0,02$ ) и для *NOS3*

-894G>T 53,1% против 30,8% (ОШ 2,55 при 95% ДИ от 0,97 до 6,71;  $p=0,05$ ) согласно аутосомно-доминантной модели. Кроме того, показано, что ген *AGTR2* (его аллель T) ассоциирован с инфекционными осложнениями у новорожденных. Суммарная генотипическая частота аллеля T составила 58% при врожденной пневмонии/раннем неонатальном сепсисе против 36% при респираторном дистресс-синдроме ( $p=0,00002$ ). Данное исследование продемонстрировало, что развитие инфекционных осложнений связано не только с определенными генами врожденного иммунитета, но и с генами — регуляторами сосудистого тонуса, что свидетельствует о сложном механизме развития инфекционных состояний у новорожденных.

Таким образом, обобщая результаты генетических исследований компонентов РАС, можно сделать заключение о сложном взаимодействии элементов этой системы (*ACE2*, *AGTR2*, *AGTR1*) как между собой, так и с другими системами, участвующими в регуляции сосудистого тонуса, а также процессов роста клеток, иммунорегуляции и пролиферации (NOS). По-видимому, снижение активности *ACE2*, запущенное вирусом, и повышение вследствие этого уровня ангиотензина II может оказывать повреждающее воздействие через различные рецепторы и сигнальные молекулы, которое становится более выраженным при условии изначального, генетически детерминированного дисбаланса. В связи с этим невозможно говорить о генетической предрасположенности к COVID-19 только на основании экспрессии *ACE2*, следует учитывать и остальные гены, взаимосвязь которых и вклад в развитие инфекции изучены на сегодняшний день.

### Заключение

В настоящее время известно, что новорожденные и дети младшего возраста менее подвержены заболеванию и развитию тяжелых форм COVID-19. Объяснением этого могут служить иммунологические

особенности детского организма в совокупности с особенностями функционирования РАС и влиянием генетических полиморфизмов.

Протективными в отношении COVID-19 свойствами детского иммунитета являются недостаточная зрелость отдельных механизмов врожденного иммунитета, конституциональный лимфоцитоз и сдвиг субпопуляции лимфоцитов в сторону противовоспалительных Т-хелперов 2-го типа, а также «тренированный» иммунитет. Каскад реакций РАС представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 и в данном обзоре рассмотрен с двух позиций: экспрессии рецепторов *ACE2* и полиморфизмов определенных генов этой системы. Установлено, что трансмембранный белок *ACE2* не только служит «входными воротами» для вируса, но и играет регуляторную роль, превращая провоспалительный вазоконстриктор ангиотензин II в противовоспалительный ангиотензин (1–7), обладающий вазодилатирующими свойствами. Более высокое содержание *ACE2* у детей по сравнению с таковым у взрослых способствует сохранению баланса в системе РАС и препятствует развитию осложнений. Установлено также, что наличие определенных генетических полиморфизмов (*AGTR1*, *AGTR2*, *ACE2*, *ACE*) может определять дисбаланс компонентов РАС, приводя к более выраженным реакциям альвеолоцитов, эндотелия сосудов и гладкомышечных волокон в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 за счет сдвига в сторону вазоконстрикторного, пролиферативного и профибротического механизмов. Исследование генетических полиморфизмов в настоящее время — перспективный метод, который в совокупности с иммунологическими исследованиями при COVID-19 способствует глубокому пониманию ключевых звеньев патогенеза заболевания и на основании этого позволяет определять этиопатогенетически обоснованные подходы к терапии данной инфекции у пациентов различных возрастных групп.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
2. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41(2): 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
3. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
4. Coronado Munoz A., Nawaratne U., McMann D., Ellsworth M., Meliones J., Boukas K. Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19): e49. DOI: 10.1056/NEJMc2010614
5. Diaz C.A., Maestro M.L., Pumarega M.T.M., Antón B.F., Alonso C.P. First case of neonatal infection due to COVID 19 in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)* 2020; 92(4): 237–238. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.03.002
6. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J. et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020; e200878. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
7. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A., Rizzari C., Gasperini S., Melzi M.L. et al. Lessons After the Early Management of the COVID-19 Outbreak in a Pediatric Transplant and Hemato-Oncology Center Embedded within a COVID-19 Dedicated Hospital in Lombardia, Italy. *Estote Parati. Soc Sci Res Network* 2020; 1–6. DOI: 10.2139/ssrn.3559560



8. *Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C. et al.* Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020; 55(4): 2000749. DOI: 10.1183/13993003.00749-2020
9. *Wat D.* The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004; 15(2): 79–88. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.01.006
10. *Byrd-Leotis L., Cummings R.D., Steinhauer D.A.* The Interplay between the Host Receptor and Influenza Virus Hemagglutinin and Neuraminidase. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): 1541. DOI: 10.3390/ijms18071541
11. *Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367(6485): 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762
12. *Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T.* A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry. *J Virol* 2011; 85(2): 873–882. DOI: 10.1128/JVI.02062-10
13. *Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Q., Zhang Z., Du P. et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020; 2020.03.14.988345. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
14. *Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J.* The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016; 38(4): 471–482. DOI: 10.1007/s00281-016-0558-0
15. *Ahmadpoor P., Rostaing L.* Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int* 2020; 33(7): 824–825. DOI: 10.1111/tri.13611
16. *Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulou D., Garlanda C., Cicceri F. et al.* Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020; 1–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7
17. *Hedrich C.M.* COVID-19 – Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 2020; 214: 108420. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108420
18. *Favalli E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G., Cimaz R., Caporali R.* COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 19(5): 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523
19. *Mehra P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
20. *Grom A.A.* Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome: The Importance of Timely Clinical Differentiation. *J Pediatr* 2017; 189: 19–21.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.025
21. *Масчан М.А., Полтавец Н.В.* Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии. *Педиатрическая фармакология* 2011; 8(2): 15–21. [Maschan M., Poltavets N. Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics. *Pediatricskaya farmakologiya* (Pediatric pharmacology) 2011; 8(2): 15–21. (in Russ.)]
22. *McAdams R.M., Juul S.E.* The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int* 2012; special issue: 1–15. DOI: 10.1155/2012/561494
23. *Wynn J.L., Levy O.* Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37(2): 307–337. DOI: 10.1016/j.clp.2010.04.001
24. *Никитина И.В., Жукова А.С., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. и др.* Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза. *Неонатология Новости Мнения Обучение* 2018; 6 (4): 16–23. [Nikitina I.V., Zhukova A.S., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Matveeva N.K., Krechetova L.V. et al. Cytokine status of preterm newborns with infectious and noninfectious diseases. *Neonatologiya: Novosti, Mnenie, Obuchenie* (Neonatology: News, Opinions, Training) 2018; 6 (4): 16–23. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002
25. *Valiathan R., Ashman M., Asthana D.* Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol* 2016; 83(4): 255–266. DOI: 10.1111/sji.12413
26. *Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Байжанова Р.М.* Особенности иммунного ответа у новорожденных с малой массой тела при внутриутробном инфицировании. *Наука и здравоохранение* 2015; 5: 52–60. [Tusupkaliyev B.T., Zhumalina A.K., Zhekeyeva B.A., Bayzhanova R.M. Features of the immune response in newborns with low body weight during intrauterine infection. *Nauka i zdavookhraneniye* 2015; 5: 52–60. (in Russ.)]
27. *Жукова А.С., Никитина И.В., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В., Ионов О.В. и др.* Особенности продукции активных форм кислорода фагоцитами периферической крови у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2016; 2: 89–96. [Zhukova A.S., Nikitina I.V., Vanko L.V., Matveeva N.K., Milaya O.V., Krechetova L.V., Ionov O.V. et al. Production of reactive oxygen species by peripheral blood phagocytes in preterm infants in the early neonatal period. *Neonatologiya: Novosti, Mnenie, Obuchenie* (Neonatology: News, Opinions, Training) 2016; 2: 89–96. (in Russ.)]
28. *Беляева А.С., Балашова Е.Н., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Милая О.В., Кречетова Л.В. и др.* Фенотипическая и функциональная характеристика фагоцитарных клеток в крови недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Акушерство и гинекология* 2014; 10: 59–65. [Belyaeva A.S., Balashova E.N., Vanko L.V., Matveeva N.K., Milaya O.V., Krechetova L.V. The phenotypic and functional characteristics of phagocytes in the blood of premature infants in the early neonatal period. *Akusherstvo i Ginekologiya* (Obstetrics and Gynecology) 2014; 10: 59–65. (in Russ.)]
29. *Melville J.M., Moss T.J.M.* The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013; 7: 79. DOI: 10.3389/fnins.2013.00079
30. *Netea M.G., Dominguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E. et al.* Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 375–388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6
31. *Dolgikh S.* Further Evidence of a Possible Correlation Between the Severity of Covid-19 and BCG Immunization. *medRxiv* 2020; 2020.04.07.20056994. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056994
32. *Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y., Otazu G.H.* Correlation between Universal BCG Vaccination Policy and Reduced Morbidity and Mortality for COVID-19: An Epidemiological Study. *Epidemiol* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042937
33. *Chamsi-Pasha M.A.R., Shao Z., Tang W.H.W.* Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11(1): 58–63. DOI: 10.1007/s11897-013-0178-0
34. *Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M.* Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa329. DOI: 10.1093/cid/ciaa329
35. *Jerng J.-S., Hsu Y.-C., Wu H.-D., Pan H.-Z., Wang H.-C., Shun C.-T. et al.* Role of the renin-angiotensin system in ventilator-induced lung injury: an in vivo study in a rat model. *Thorax* 2007; 62(6): 527–535. DOI: 10.1136/thx.2006.061945
36. *Ratliff B., Sekulic M., Rodebaugh J., Solhaug M.J.* Angiotensin II regulates nitric oxide synthase expression in afferent arterioles of the developing porcine kidney. *Pediatr Res* 2010; 68(1): 29–34. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e12770

37. Wagenaar G.T.M., Sengers R.M.A., Laghmani E.H., Chen X., Lindeboom M.P.H.A., Roks A.J.M. et al. Angiotensin II type 2 receptor ligand PD123319 attenuates hyperoxia-induced lung and heart injury at a low dose in newborn rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(3): L261–272. DOI: 10.1152/ajplung.00345.2013
38. Xie X., Xudong X., Chen J. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006; 78(19): 2166–2171. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.038
39. Asperen R.M.W., Lutter R., Specht P.A., Moll G.N., van Woensel J.B., van der Loos C.M. et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1–7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011; 225(4): 618–627. DOI: 10.1002/path.2987
40. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
41. Chen J., Jiang Q., Xia X., Liu K., Yu Z., Tao W., Gong W., Han J.-D.J. Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. *Aging Cell* 2020; 10.1111/accel.13168. <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1>
42. Informe sobre la situación de COVID-19 en España: Informe COVID-19 nº 20. 3 de abril de 2020. Published online April 3, 2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2020.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%203%20de%20abril%20de%202020.pdf>
43. Lopera E., Graaf A. van der, Lanting P., Geest M. van der, Study L.C., Fu J. et al. Lack of association between genetic variants at ACE2 and TMPRSS2 genes involved in SARS-CoV-2 infection and human quantitative phenotypes. *medRxiv* 2020; 2020.04.22.20074963. DOI: 10.1101/2020.04.22.20074963
44. Pinheiro D.S., Santos R.S., Jardim P.C.B.V., Silva E.G., Reis A.A.S., Pedrino G.R. et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PloS One* 2019; 14(8): e0221248. DOI: 10.1371/journal.pone.0221248
45. Darrah R.J., Jacono F.J., Joshi N., Mitchell A.L., Sattar A., Campanaro C.K. et al. AGTR2 absence or antagonism prevents cystic fibrosis pulmonary manifestations. *J Cyst Fibros* 2019; 18(1): 127–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.05.013
46. Bonàs-Guarch S., Guindo-Martínez M., Miguel-Escalada I., Grarup N., Sebastian D., Rodríguez-Fos E. et al. Re-analysis of public genetic data reveals a rare X-chromosomal variant associated with type 2 diabetes. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1–14. DOI: 10.1038/s41467-017-02380-9
47. Königshoff M., Wilhelm A., Jahn A., Sedding D., Amarie O.V., Eul B. et al. The angiotensin II receptor 2 is expressed and mediates angiotensin II signaling in lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(6): 640–650. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0379TR
48. Cui Q., Cui C., Huang C., Zhou W., Ji X., Zhang F., Wang L., Zhou Y. AGTR2, One Possible Novel Key Gene for the Entry of 2019-nCoV into Human Cells. *Preprints* 2020; 2020020194. DOI: 10.20944/preprints202002.0194.v1
49. Robillard S., Mercier C., Breton V., Paquin-Veillette J., Guay A., Lizotte F. et al. Ablation of angiotensin type 2 receptor prevents endothelial nitric oxide synthase glutathionylation and nitration in ischaemic abductor muscle of diabetic mice. *Diab Vasc Dis Res* 2020; 17(1): 1–10. DOI: 10.1177/1479164119883978
50. Stennett A.K., Qiao X., Falone A.E., Koledova V.V., Khalil R.A. Increased vascular angiotensin type 2 receptor expression and NOS-mediated mechanisms of vascular relaxation in pregnant rats. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2009; 296(3): H745–H755. DOI: 10.1152/ajpheart.00861.2008
51. Ионов О.В., Донников А.Е., Безлепкина М.Б., Никитина И.В., Балашова Е.Н. и др. Влияние полиморфизма генов NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 на тяжесть течения врожденной пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология* 2019; 5: 102–111. [Ionov O.V., Donnikov A.E., Bezlepkin M.B., Nikitina I.V., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Kryuchko D.S., Baibarina E.N. Relationship between polymorphism in NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 genes and severity of congenital pneumonia in newborns. *Akusherstvo i Ginekologiya* (Obstetrics and Gynecology) 2019; 5: 102–111. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2019.5.102-111
52. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Быстрицкий А.А., Крючко Д.С. и др. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. *Акушерство и Гинекология* 2019; 11: 175–85. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krogh-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Bystritsky A.A., Kryuchko D.S. et al. Congenital infection-associated genetic polymorphisms in children. *Akusherstvo i Ginekologiya* (Obstetrics and Gynecology) 2019; 11: 175–85 (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2019.11.175-185

Поступила: 23.06.20

Received on: 2020.06.23

#### 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.

# Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей

И.В. Леонтьева

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

## Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia

I.V. Leontyeva

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

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, характеризующееся высоким уровнем в крови холестерина липопротеинов низкой плотности, что приводит к началу атеросклеротического поражения сосудов уже в детском возрасте и развитию инфаркта миокарда на втором–третьем десятилетии жизни. Семейная гиперхолестеринемия остается малоизвестным заболеванием в клинической практике педиатра. Это ведет к запоздалой диагностике и позднему началу терапии. Заболевание длительно протекает бессимптомно, в связи с чем его выявление составляет менее 1% случаев. Освещены генетические аспекты заболевания. Изложены критерии диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей, представлены различные варианты скрининга. Рассмотрены возможности ранней диагностики сосудистого поражения атеросклеротического генеза. Освещена стратегия ведения пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, обсуждаются возможности немедикаментозной и медикаментозной терапии. Изложены показания к назначению, эффективность и безопасность применения статинов как основного класса препаратов для лечения заболевания.

**Ключевые слова:** дети, подростки, семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, скрининг, гиполипидемическая терапия, статины, критерии диагностики, генетические аспекты, дифференциальная диагностика.

**Для цитирования:** Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 27–40. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40

Familial heterozygous hypercholesterolemia is an autosomal dominant disease characterized by high levels of low-density lipoprotein cholesterol, leading to an atherosclerotic vascular damage in children and myocardial infarction in 20–30 years-old individuals. Familial hypercholesterolemia remains a little-known disease in the pediatric clinical practice, and it is characterized by late diagnosis and start of therapy. The disease is characterized by asymptomatic course for a long time, and therefore it is diagnosed in less than 1% of cases. The authors present genetic aspects of the disease. They describe the diagnostic criteria of familial heterozygous hypercholesterolemia in children and various screening options. They consider the possibilities of early diagnosis of vascular lesions of atherosclerotic origin. The authors describe the strategy of managing patients with familial heterozygous hypercholesterolemia and various options of non-drug and drug therapy. They provide indications, effectiveness and safety of statins as the main class of drugs for the treatment of the disease.

**Key words:** children, adolescents, familial heterozygous hypercholesterolemia, cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, screening, lipid-lowering therapy, statins, diagnostic criteria, genetic aspects, differential diagnosis.

**For citation:** Leontyeva I.V. A modern strategy for the diagnosis and treatment of children with familial heterozygous hypercholesterolemia. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(4): 27–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40

Семейная гиперхолестеринемия — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, характеризующиеся резким повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме, что клинически проявляется ранним развитием атеросклеротического поражения магистральных сосудов и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [1–4]. Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

относится к одной из наиболее распространенных моногенных болезней человека, частота гетерозиготной формы колеблется от 1:200 до 1:500. Вместе с тем число диагностированных случаев крайне мало в большинстве стран мира (США, Франция, Италия, Канада, Япония, Россия, Бразилия) — менее 1% [1, 2]. Заболевание долгое время протекает бессимптомно, до проявления развернутых клинических проявлений атеросклеротического сосудистого поражения, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота, гангрена, артериальная гипертензия, развитие которых возможно уже на третьем десятилетии жизни, но чаще после 30-летнего возраста. В отсутствие гиполипидемической терапии риск развития

© Леонтьева И.В., 2020

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859  
125412 Москва, ул. Талдомская, 2



ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в 20 раз выше, чем в общей популяции [1–4].

**Нарушения липидного обмена.** Основным нарушением липидного обмена при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии является увеличение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. При этом уровень общего холестерина крови колеблется в диапазоне 7–12,5 ммоль/л (280–500 мг/дл), при гомозиготной форме – 15–30,0 ммоль/л (600–1200 мг/дл), нормальный уровень холестерина составляет 3–4,5 ммоль/л (120–180 мг/дл) [3–8]. Общий холестерин находится в плазме крови в связанном с белками состоянии в виде липопротеинов.

Выделяют следующие классы липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности. В состав липопротеинов входят специфические белки, влияющие на их свойства, называемые апопротеинами. Основными апопротеинами являются: А, В, С, D, Е и F [5, 7–9]. Липопротеины очень низкой плотности содержат большое количество триглицеридов, холестерина и 10% белка (апопротеины В, С-II, Е), они транспортируют эндогенные липиды, образуемые в печени, затем подвергаются гидролизу под действием фермента липопротеинлипазы. Часть липопротеинов очень низкой плотности превращается в липопротеины низкой плотности. Липопротеины низкой плотности содержат 25% белка (апопротеин В) и 75% липидов – основным компонентом (до 50%) служит холестерин [5, 8, 9]. Липопротеины низкой плотности служат главной транспортной формой холестерина, избыток которого откладывается в сосудистой стенке, инициируя атеросклеротический процесс. Липопротеины высокой плотности богаты белком – апопротеином А1 (до 50%) и фосфолипидами (30%), содержат около 20% холестерина, они удаляют холестерин с поверхности клетки [5, 7–9].

Для оценки атерогенного риска недостаточно выявить гиперхолестеринемия, необходимо опреде-

лить распределение холестерина по фракциям липопротеинов. Для семейной гиперхолестеринемии характерно резкое повышение уровня общего холестерина за счет холестерина липопротеинов низкой плотности. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности при гетерозиготной гиперхолестеринемии колеблется от 3,6 ммоль/л (140 мг/дл) до 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) и более [2–4, 8, 9], достигая при гомозиготной форме 13 ммоль/л (500 мг/дл) и более [10]. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь между уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и возникновением ишемической болезни сердца [4–6, 11, 12]. Увеличение уровня общего холестерина за счет повышения его содержания в составе липопротеинов высокой плотности не приводит к ускоренному развитию атеросклероза [3, 6–9]. Нормальные, пограничные и высокие концентрации холестерина, триглицеридов и апопротеинов у детей представлены в табл. 1 [13].

**Генетические аспекты.** Генетической основой семейной гиперхолестеринемии являются мутации генов, кодирующих рецепторы липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), апопротеин В (*APOB*), пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*) [1–3]. Семейная гиперхолестеринемия наследуется по аутосомно-доминантному типу, риск возникновения заболевания у потомков пациента составляет 50%. Выделяют гетерозиготную и значительно более редкую, гомозиготную форму болезни. У 90% больных семейной гиперхолестеринемией выявляются мутации в гене *LDLR*. Ген картирован на хромосоме 19, в настоящее время известно более 1700 мутаций этого гена. Мутации приводят к резкому уменьшению активности рецепторов липопротеинов низкой плотности, вызывают снижение утилизации и увеличение продукции липопротеинов низкой плотности. При гомозиготной форме болезни выделяют «рецептор-негативную» форму, при которой активность рецепторов менее 2% от нормы, «рецептор-дефективную» форму, при которой активность рецепторов более 2% [10, 12].

Таблица 1. Пограничные и высокие концентрации липидов, липопротеинов, аполипопротеинов у детей и подростков [13]

Table 1. Borderline and high values of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and children and adolescents [13]

Показатель	Низкие, мг/дл	Норма, мг/дл / ммоль/л	Пограничные, мг/дл	Высокие, мг/дл / ммоль/л
Общий ХС	–	<170/	170–199	≥200 /5,2
ХС ЛПНП	–	<110	110–129	≥130/3,4
ХС не-ЛПВП	–	<120	120–144	≥145/3,77
Апо В	–	<90	90–109	≥110/2,6
ХС ЛПВП	<40/1,03	45	40–45	≥130/3,4
Апо А1	<115	120	115–120	

Примечание. ХС – холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС не-ЛПВП – холестерин нелипопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Апо В – апопротеин В, Апо А1 – апопротеин А1.



От 5 до 10% случаев семейной гиперхолестеринемии обусловлены мутациями в гене *APOB*, следствием чего является нарушение связывания липопротеинов низкой плотности с рецепторами и повышение их концентрации в крови; ген локализован на хромосоме 2 [14]. Около 1% случаев семейной гиперхолестеринемии обусловлены мутациями в гене *PCSK9*. Этот ген был выявлен в 2003 г., он определяет активность про-протеинконвертазы, которая участвует в деградации рецептора липопротеинов низкой плотности. Мутации гена *PCSK9* приводят к замедлению рециклинга рецепторов липопротеинов низкой плотности, что способствует повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [15, 16]. Крайне редкая аутосомно-рецессивная форма гиперхолестеринемии может возникать вследствие мутаций в гене белка 1-адаптора-рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLRAP1*), локализованного на хромосоме 1. Мутации в этом гене нарушают взаимодействие между липопротеинами низкой плотности и соответствующими рецепторами [2, 3, 17].

Выявление мутации в генах, вызывающих семейную гиперхолестеринемию, относят к «золотому стандарту» диагностики заболевания [17]. Однако в связи с высокой стоимостью исследования оно недостаточно широко внедрено в общей клинической практике, особенно в России [6]. Наиболее часто генетическое тестирование проводится у взрослых, страдающих ишемической болезнью сердца или перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте (до 50 лет) на фоне повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. При выявлении у них мутации (так называемые индексные пациенты) осуществляется каскадный скрининг — обследование родственников первой степени родства [3, 6, 18]. В связи с аутосомно-доминантным типом наследования 50% из них, включая детей, будут иметь аналогичные мутации и соответственно семейную гиперхолестеринемию [3]. Если родитель ребенка умер от раннего инфаркта миокарда, то даже при умеренной гиперхолестеринемии необходимо проводить генетическое тестирование для диагностики семейной гиперхолестеринемии и определять уровень липопротеинов как дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4, 6].

Примерно у 20% пациентов с семейной гиперхолестеринемией мутации не обнаруживаются. Одной из причин этой ситуации может быть недостаточная чувствительность и специфичность генетических технологий. Кроме того, ряд детей с фенотипическими проявлениями семейной гиперхолестеринемии не имеют генетических мутаций известной значимости [3]. Следует помнить, что отрицательный результат генетического тестирования при наличии фенотипических проявлений и отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического

генеза наследственности не исключает наследственный характер заболевания.

Клинические проявления у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией отсутствуют. Эта форма, как правило, выявляется случайно при биохимическом исследовании крови ребенка, на фоне других соматических или инфекционных заболеваний, когда обнаруживается повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Изменение этих показателей у детей также может быть установлено в ходе обследования в рамках каскадного скрининга [3, 4, 6].

При гомозиготной форме симптомы (плоские, tuberозные, сухожильные ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы) возникают уже на первой декаде жизни [10, 18]. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы проявляются до 10-летнего возраста. Атеросклеротическим процессом поражаются сосуды эластического типа, резко ускоряется процесс формирования атеросклеротических бляшек, что приводит к сужению сосудистого русла коронарных, сонных, мозговых, ренальных артерий; при этом риск раннего развития ишемической болезни сердца увеличивается примерно в 20 раз по сравнению с таковым в общей популяции [3, 11, 12]. Морфологические исследования коронарных артерий умерших детей, страдавших гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, выявляют изменения, соответствующие конечным стадиям атеросклеротического процесса [10, 18, 19].

Инфаркт миокарда может встречаться уже в первом десятилетии жизни у рецептор-негативных детей и во втором десятилетии жизни у рецептор-дефективных пациентов. Высока частота внезапной сердечной смерти на фоне острого инфаркта миокарда [10]. Атеросклеротическим процессом поражаются корень аорты и аортальный клапан [10, 15, 18]. Часто возникают дегенеративные изменения створок аортального клапана за счет отложения липидов. Типичен систолический шум изгнания над аортальным клапаном за счет над- и/или клапанного аортального стеноза [20]. Отложение холестерина на створках аортального клапана также может приводить к аортальной недостаточности [10, 20]. Стенокардия напряжения возникает вследствие как аортального стеноза, так и коронарного атеросклероза. В случае атеросклеротического стеноза ренальных сосудов присоединяется артериальная гипертензия. Рецептор-негативные пациенты, как правило, не доживают до 20-летнего возраста, если не проводится комбинированная гиполипидемическая терапия; рецептор-дефектные пациенты живут до 30 лет [10, 18, 19].

При гетерозиготной гиперхолестеринемии атеросклеротический процесс начинает клинически проявляться после 17–20 лет жизни. Так, у юношей с гетерозиготной гиперхолестеринемией первые случаи ишемической болезни сердца описаны, начиная

с 17-летнего возраста, а у девушек несколько позже, начиная с 25 лет. По данным исследований молодых пациентов от 20 до 29 лет с гетерозиготной гиперхолестеринемией, в период, когда не еще проводилось лечение статинами, риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался у женщин в 125 раз, а у мужчин в 48 раз по сравнению с лицами с нормальным уровнем холестерина [21, 22].

Основным методом ранней диагностики доклинического атеросклероза у детей с семейной гиперхолестеринемией считается определение толщины комплекса интима—медия сонных артерий. Установлено, что у детей с семейной гиперхолестеринемией увеличение толщины комплекса интима—медия начинается уже в возрасте 7 лет [23]. Вместе с тем на фоне лечения статинами степень прогрессирования атеросклеротического процесса замедляется и через 10 лет терапии тенденция к увеличению толщины комплекса у пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией по сравнению с группой с нормальным уровнем холестерина не достигает статистической значимости [24]. У взрослых пациентов с гетерозиготной формой ранняя диагностика субклинических форм коронарного атеросклероза также возможна по данным компьютерной коронарной ангиографии или магнитно-резонансной томографии [8, 17].

**Диагностика.** Диагностика гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии проводится на основании голландских (Dutch Lipid Clinic Network), британских (Simon-Broome Registry) или американских (программа диагностики и профилактики ранней смерти — MedPed-US Make Early Diagnosis Prevent Early Death) критериев [1–6, 25]. У взрослых для диагностики гетерозиготной формы наиболее часто используются голландские критерии, преимущество которых состоит в разносторонней комплексной оценке данных анамнеза, фенотипических проявлений и генетического тестирования. Производится балльная оценка особенностей семейной истории, анамнеза заболевания, результатов физикального обследования, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови и генетического анализа ДНК. В зависимости от полученной суммы баллов диагноз семейной гиперхолестеринемии ранжируется как определенный, вероятный или возможный. Однако эти критерии до настоящего времени не рекомендуются для применения у детей [2, 3, 6]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике семейной гиперхолестеринемии у детей следует использовать британские критерии (Broome familial hypercholesterolemia Registry). При этом оценивается отягощенность родословной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям родителей и родственников второй степени родства (ишемическая болезнь сердца, инфаркты миокарда у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет) и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Следует под-

черкнуть, что диагностический уровень холестерина липопротеинов низкой плотности варьирует в зависимости от наличия ранних сердечно-сосудистых заболеваний у родителей и родственников второй степени родства и возраста ребенка [2–5].

У детей младше 10 лет основным критерием постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии служит уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 4 ммоль/л (160 мг/дл). В случае, если диагностика гиперхолестеринемии проводится в рамках каскадного скрининга (когда у одного из родителей, чаще у отца, выявлены генетически верифицированная гиперхолестеринемия и инфаркт миокарда в молодом возрасте), то диагноз может быть установлен при уровне холестерина липопротеинов низкой плотности более 3,5 ммоль/л (130 мг/дл).

Если у ребенка отсутствует отягощенная по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность, диагноз семейной гиперхолестеринемии должен быть предположен при более высоких уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности — более 4,9 ммоль/л (190 мг/дл). При этом необходимо подтвердить повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в двух анализах с интервалом 3 мес [2–4]. Следует исключить вторичные формы гиперхолестеринемии, обусловленные нарушением функции щитовидной железы (гипотиреоз), нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, болезнями печени, протекающими с холестазом, анорексией, применением лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз) [2–4].

Детский возраст — оптимальный период для дифференцирования между семейной и несемейной гиперхолестеринемией, обусловленной средовыми факторами (в первую очередь диетой) и гормональными влияниями. Если у ребенка повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности сохраняется на фоне диеты, ограничивающей повышенное потребление холестерина, семейный характер заболевания весьма вероятен [3, 4].

Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 13 ммоль/л (500 мг/дл) указывает на наличие гомозиготной гиперхолестеринемии, хотя возможны и более низкие значения в связи с генетической гетерогенностью [5, 10, 26,]. Кроме того, следует учитывать существование переходной зоны между гетеро- и гомозиготной гиперхолестеринемией, когда уровень холестерина липопротеинов низкой плотности колеблется от 8 до 13 ммоль/л (300–500 мг/дл) [4, 5, 10, 26].

**Типы скрининга на гиперхолестеринемию.** Для выявления гиперхолестеринемии в настоящее время используются различные виды скрининга: каскадный, селективный или целевой и универсальный [2–4, 6, 27].

**Каскадный скрининг** в настоящее время применяется в большинстве стран мира. При каскадном скрининге проводят последовательное измерение

показателей липидного состава крови у ближайших родственников лица с диагностированной семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (индексный пациент). По мере выявления новых пациентов их родственники также обследуются. Каскадный скрининг — наиболее целесообразный способ диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, так как позволяет выявить пациентов на доклинической стадии. Этот вид скрининга наиболее эффективен и наиболее экономичен [2–4, 6, 27]. Чувствительность и специфичность каскадного скрининга для диагностики гетерозиготной гиперхолестеринемии в Российской популяции составляет 93 и 82% соответственно [6]. В общей практике диагностика семейной гиперхолестеринемии на основании только клинических критериев имеет более низкую чувствительность (46%) и специфичность (88%) [3, 6].

Если у пациентов с семейной гиперхолестеринемией выявлены мутации, вызывающие заболевание, то эффективность каскадного скрининга повышается [2, 3, 6]. При этом у 50% родственников первой степени родства, в том числе детей, диагностируется семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия. Последующее генетическое тестирование родственников первой степени родства имеет 100% чувствительность и специфичность, в то время как при диагностике только на основании клинических данных чувствительность и специфичность колеблются от 70 до 85% [28]. У детей с клиническими проявлениями гиперхолестеринемии, родители которых страдают этим заболеванием, мутации в генах, кодирующих липидный обмен, выявляются с частотой до 95% [29]. Если больны оба родителя, то в 25% случаев может быть диагностирована гомозиготная гиперхолестеринемия [10, 26]. В США, европейских странах и России обследование детей в рамках каскадного скрининга рекомендуется проводить, начиная с двухлетнего возраста [3, 6, 27]. В Великобритании начало каскадного скрининга относится к возрасту 10 лет [4]. При подозрении на гомозиготную гиперхолестеринемия скрининг проводится максимально рано [3, 6, 10, 17].

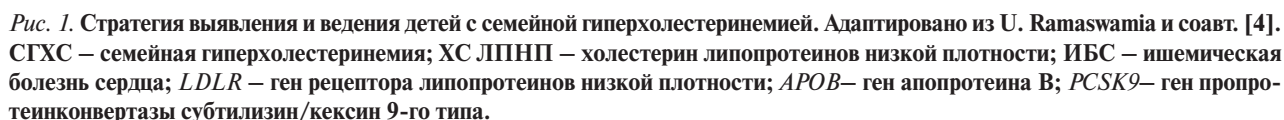
**Таргетный** (или целевой) *скрининг* включает обследование детей с отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза наследственностью (у родителей и/или родственников второй степени родства) [3, 6, 28]. Скрининг начинается у детей с 2-летнего возраста. При выявлении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности более 4,0 ммоль/л (160 мг/дл) необходимо дважды повторить анализ, исключить вторичные причины гиперхолестеринемии [3, 6, 29]. В случае смерти родителей от ишемической болезни сердца даже при умеренной гиперхолестеринемии необходимы генетический тест и определение липопротеина (а) [3, 6, 25].

**Универсальный скрининг** — обследование всех детей в популяции. В европейских странах он проводится

в Словении у новорожденных и детей в возрасте 5 лет [29]. Немецкое общество педиатрии и подростковой медицины также рекомендует обследование для выявления высокого уровня холестерина всех детей в возрасте 5 лет [4, 30]. В США универсальный скрининг детей проводится в возрасте 9–11 лет отчасти потому, что селективный скрининг, основанный на данных об отягощенной по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям наследственности, оказался недостаточно эффективным для выявления детей с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности [30, 31]. Возраст 9–11 лет считается оптимальным, поскольку гормональные сдвиги пубертатного периода у детей, начиная с 12-летнего возраста, могут снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, тем самым приводя к ложно отрицательным результатам. Универсальный скрининг также можно осуществлять у подростков в возрасте 17–21 года [7, 9]. Скрининг может проводиться в рамках планового визита к врачу. При выявлении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности более 5 ммоль/л (190 мг/дл) анализ повторяют дважды, исключают вторичные случаи. При подтверждении семейной гиперхолестеринемии осуществляется каскадный скрининг ближайших родственников [4]. В настоящее время обсуждается введение универсального скрининга в России [6].

**Генетический скрининг** не применяется в обычной клинической практике, однако может быть использован при необходимости. Выявление характерной мутации часто увеличивает приверженность пациента к терапии. Каскадный ДНК скрининг показан в случае, если идентифицирована мутация в семье. Дети с подозрением на гетерозиготную гиперхолестеринемия могут быть скринированы с возраста 5 лет [2, 3]. При предполагаемой гомозиготной гиперхолестеринемии (при наличии заболевания у 2 родителей или появлении ксантом у ребенка) генетический скрининг проводится максимально рано [10, 17, 26]. Девочки и мальчики скринируются в одном возрасте [2–4]. Важно, что отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить семейную гиперхолестеринемия, так как у 20% больных мутации не выявляются [2, 3].

**Стратегия выявления и ведения детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией** (рис. 1). В случае выявления высокого уровня общего холестерина у ребенка при обследовании на фоне интеркуррентного заболевания, каскадного скрининга или по другим причинам необходимо определение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; при концентрации выше 4 ммоль/л следует провести повторное определение уровня липидов и исключить причины, вызывающие вторичные формы гиперхолестеринемии. При устойчивом повышении концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (более 4 ммоль/л) рекомендуется ДНК-тестирование на определение мутаций



в основных генах, вызывающих гиперхолестеринемию: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Выявление мутации подтверждает диагноз семейной гиперхолестеринемии. Детям с уровнем холестерина более 3,5 ммоль/л назначается медикаментозное лечение. При более низком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности детей берут под диспансерное наблюдение с контролем в возрасте 8, 10 лет, далее ежегодно.

– при менее 3,5 ммоль/л диагноз семейной гиперхолестеринемии маловероятен, продолжается динамическое наблюдение.

мической болезни сердца, обследование в рамках каскадного скрининга). В дальнейшем осуществляется ДНК-обследование родителей. При подтверждении у них мутации проводится ДНК-тест у детей:

— если у ребенка мутация не выявляется, то он берется под наблюдение, контроль липопротеинов проводится в возрасте 5 и 8 лет; диагноз семейной гиперхолестеринемии маловероятен;

- если уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 4,0 ммоль/л и имеется отягощенная по ранним сердечно-сосудистыми заболеваниями наследственность (заболевание у родителей), то диагноз семейной гиперхолестеринемии вероятен, показано медикаментозное лечение;

- если уровень холестерина липопротеинов в норме, то диагноз семейной гиперхолестеринемии снимается.



**Дифференциальная диагностика.** Семейную гиперхолестеринемии необходимо дифференцировать от следующих заболеваний: аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии, сидостеролемии, болезни лизосомального накопления эфиров холестерина.

**Аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия** развивается вследствие мутации в гене адаптора рецепторов холестерина липопротеинов низкой плотности первого типа (*LDLRAP1*). При этом рецепторы липопротеинов низкой плотности не способны к их адекватному выведению из кровотока, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности превышает 4,0–5,0 ммоль/л, характерно наличие ксантом большого размера. Возможно раннее развитие ишемической болезни сердца на третьем десятилетии жизни. У гетерозиготных родителей пациентов отмечается нормальный уровень в крови холестерина липопротеинов низкой плотности. Мутации в гене *LDLR* отсутствуют [2, 3, 8].

**Бета-ситостеролемия** возникает на фоне мутаций в генах *ABCG5* и *ABCG8*, кодирующих соответствующие транспортеры ABCG5, ABCG8 (стеролин 1, 2). При этом резко (в 30 раз выше нормы) усиливается всасывание стеролов (ситостерола и холестеранола) в кишечнике, они накапливаются в тканях [32]. Уровень общего холестерина в крови варьирует от 17 ммоль/л до нормы; уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в норме. Возможны кожные и сухожильные ксантомы (на сухожилиях разгибателей рук, коленных суставов), аортальный стеноз. Характерно раннее развитие атеросклероза. Часто встречается гемолиз эритроцитов.

Специфическим признаком служит увеличение содержания бета-ситостеролов в крови от 120 до 270 мг/л.

**Аутосомно-рецессивная болезнь лизосомального накопления эфиров холестерина** связана с мутациями в гене *LIPA*, отвечающем за синтез лизосомной кислой липазы. Ген картирован на хромосоме 10, наследование по аутосомно-рецессивному типу. Мутации приводят к значительному снижению или отсутствию активности фермента лизосомной кислой липазы. При этом холестерин липопротеинов низкой плотности захватывается с помощью соответствующего рецептора и транспортируется в лизосому. Лизосомы увеличиваются за счет избытка эфиров холестерина и триглицеридов, и клетки заполняются липидами. Вместе с тем сигналы обратной связи указывают на снижение внутриклеточного содержания свободного холестерина и свободных жирных кислот. Для увеличения захвата холестерина повышается экспрессия рецепторов липопротеинов низкой плотности во многих тканях, при этом происходит активация синтеза холестерина липопротеинов низкой плотности. Гепатоциты высвобождают в системную циркуляцию больше холестерина липопротеинов очень низкой плотности и меньше холестерина липопротеинов высокой плотности [33, 34]. Клинические проявления заболевания характеризуются поражением печени в виде фиброза и цирроза, печеночной недостаточности. У 94% пациентов отмечается резкое повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, что приводит к раннему развитию атеросклероза [34].

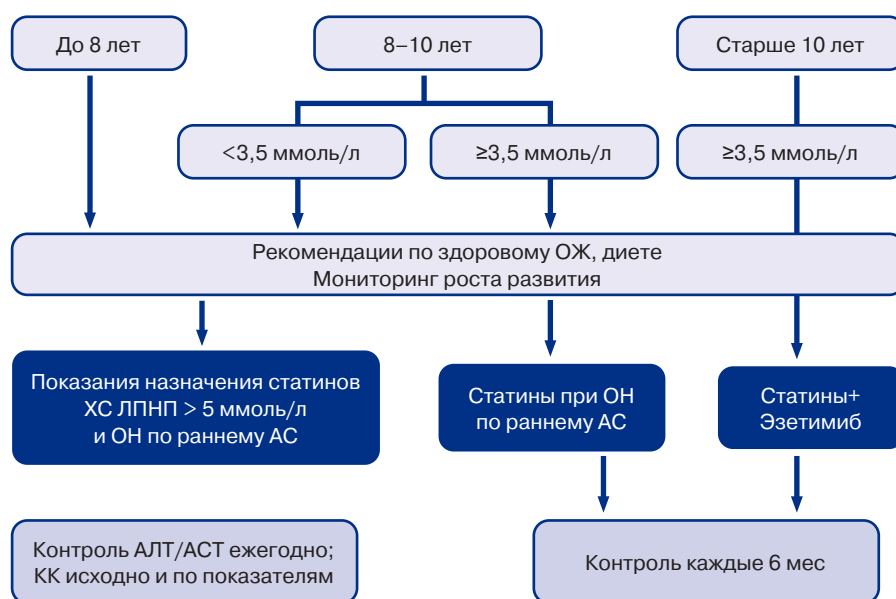


Рис. 2. Схема тактики ведения детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией. Адаптировано из U. Ramaswami и соавт. [4]. ОЖ — образ жизни; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; КК — креатинкиназа; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ОН — отягощенная наследственность; АС — атеросклероз.

Fig. 2. Scheme of management tactics for children with heterozygous hypercholesterolemia. Adapted from U. Ramaswami et al. [4].

**Стратегия ведения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.** Дети с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией должны наблюдаться у педиатров, детских кардиологов, прошедших дополнительную подготовку по липидологии. Стратегия ведения пациентов представлена на рис. 2. Нормализация образа жизни — обязательный компонент на первом этапе ведения детей. Она включает нормализацию уровня физической нагрузки, устранение дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипохолестеринемическую диету. Ежедневный обязательный уровень умеренной физической нагрузки — не менее 30 мин. Поддержание регулярного ежедневного умеренного уровня физической нагрузки особенно необходимо при тенденции к избыточной массе тела [4, 9, 17].

Важным направлением ведения больных детей является коррекция других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди них обязательен отказ от курения, в том числе пассивного, нормализация артериального давления и устранение избыточной массы тела [3, 5, 13]. При этом следует учитывать, что прогностическое значение указанных факторов у детей с гиперхолестеринемией имеет большее значение для потенциального риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с детьми с нормальным уровнем холестерина [35]. В идентификации повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний помогает определение липопротеина (а). Увеличение этого показателя более 50 мг/дл увеличивает риск раннего развития ишемической болезни сердца в 1,5 раза [2, 17]. Крайне важно проводить лечение сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; среди них сахарный диабет 1-го и 2-го типа, хронические заболевания почек, заболевания соединительной ткани и др. [4, 5, 9, 13].

Диета имеет определяющее значение в коррекции семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. Ограничение в питании не распространяется лишь на детей первого года жизни. У детей старше года общую калорийность пищи снижают на 30% за счет строгого ограничения количества насыщенных жиров и трансжиров, содержащих наибольшее количество холестерина. Доля жиров в суточном рационе должна быть менее 30%, при этом насыщенные жирные кислоты должны составлять менее 7–10%. Потребление холестерина не должно превышать 300 мг/сут, желательно 200 мг/сут [36]. Вместе с тем разрешаются продукты, содержащие холестерин, не связанный с жирами насыщенного происхождения и трансжирами. Рекомендуемые продукты: хлеб грубого помола, рис, хрустящие хлебцы, молоко и сыры с низкой жирностью, все свежие, высушенные или замороженные фрукты и овощи, рыба, рыбий жир, восточные сладости, нуга, леденцы, перец, горчица, специи, грецкие орехи, миндаль [36].

Возможно увеличение потребления продуктов, богатых пищевыми стеролами/станолами (зерновые, орехи, авокадо/соевые, рапсовое масло) до 2 г/сут. Растительные стеролы/станолы похожи по структуре на холестерин, они содержатся в орехах, бобовых, злаках; выпускаются специальные йогурты, обогащенные фитостеролами [37]. В нескольких клинических исследованиях было показано, что употребление растительных стеролов/станолов (1,5–3 г/сут) у детей с семейной гиперхолестеринемией позволяет снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности на 9–19% [24]. Употребление станолов/стеролов можно начинать с 6-летнего возраста [37]. В нескольких небольших исследованиях показана эффективность применения препаратов псиллиума, чеснока и докозагексаеновой кислоты, относящейся к полиненасыщенным жирным кислотам класса омега-3, для лечения семейной гиперхолестеринемии у детей [38–40]. Однако эти средства не включены в рекомендации по лечению семейной гиперхолестеринемии. Вместе с тем их можно применять при лечении детей до 8-летнего возраста в связи с невозможностью назначения статинов. Раннее начало профилактических мероприятий по изменению образа жизни позволяет закрепить привычки к здоровому образу жизни до пубертатного возраста, что способствует их сохранению в дальнейшей жизни.

**Медикаментозное лечение.** Цель лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии в детском возрасте состоит в снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 30–50% от исходного для детей в возрасте 8–10 лет и на 50% у детей старше 10 лет, и/или достижения в последующем уровня холестерина липопротеинов низкой плотности менее 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) [2–4, 6]. Следует подчеркнуть, что целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности у детей более мягкий, чем у взрослых — 2,5 ммоль/л в отсутствие сопутствующей ишемической болезни сердца и менее 1,8 ммоль/л при клинических проявлениях атеросклероза [2–4, 6]. В последних рекомендациях от 2019 г. для подростков начиная с 14-летнего возраста предлагается более жесткий режим снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до целевого — менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) при наличии сопутствующего сахарного диабета 1-го и 2-го типов или отягощенной по раннему атеросклерозу наследственности [4]. У мальчиков и девочек целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности не различаются [2–4, 6].

**Статины.** Основным классом препаратов, применяемых для лечения гиперхолестеринемии у взрослых, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазы (статины). Во многих исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с семейной гиперхолестеринемией, было доказано, что применение статинов эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности,

позволяет отсрочить возникновение клинических проявлений атеросклероза, снизить инвалидизацию и смертность [1–3, 11, 17, 41]. Медикаментозное лечение у молодых пациентов при семейной гиперхолестеринемии более эффективно, чем у пациентов с развернутыми проявлениями атеросклероза. Раннее начало гиполипидемической терапии позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с более поздним стартом [21]. Начало лечения семейной гиперхолестеринемии у лиц молодого возраста снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, что улучшает функцию эндотелия, замедляет атеросклеротический процесс и в конечном счете снижает скорость развития коронарного атеросклероза и возраст его клинических проявлений [6, 17, 21, 41].

В настоящее время статины стали применяться для лечения семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. Решение о назначении статинов должно приниматься врачом совместно с родителями и ребенком, базируясь на возрасте, уровне липопротеинов низкой плотности, отягощенной по раннему атеросклерозу наследственности (ишемическая болезнь сердца). Дополнительно можно учитывать уровень липопротеина (а), однако это не обязательно. Согласно современным рекомендациям статины не назначаются детям младше 8 лет. Исключение составляют дети с повышенным риском развития атеросклероза, имеющие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) и отягощенную по ранним сердечно-сосудистым заболеваниями наследственность (заболевание у родителей). У них также можно рассмотреть вопрос о назначении статинов при неэффективности гиполипидемической диеты (см. рис. 2). Детям 8–10 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью статины назначаются при уровне холестерина липопротеинов низкой плотности более 4 ммоль/л, в возрасте 10 лет они могут быть назначены уже при уровне более 3,5 ммоль/л. Если не удастся достичь целевого уровня, возможна комбинация статинов и эзетимиба. Необходимо контролировать

сывороточный уровень печеночных трансаминаз, креатинкиназы до назначения статинов, на 3-м и 6-м месяцах после назначения препаратов, затем каждые 6–12 мес на первом году лечения [3, 4].

Установлено, что начало терапии статинами у детей с 10-летнего возраста снижает увеличение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности к 18 годам на 15%. При этом назначение статинов с 10 лет более эффективно, чем начало лечения в возрасте 18 лет [42].

По данным метаанализа, включавшего 26 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у детей (более тысячи пациентов), показано, что статины снижают содержание холестерина липопротеинов низкой плотности на 25–40% и повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [43]. Установлена безопасность применения статинов, не отмечено увеличения активности печеночных трансаминаз, креатинкиназы, не наблюдалась миопатия. Вместе с тем продолжительность этих исследований небольшая — от 6 нед до 2 лет. В связи с этим для ответа на вопрос о безопасности статинов при лечении гиперхолестеринемии, начиная с детского возраста, необходимы более длительные проспективные исследования [44].

К настоящему времени проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований с использованием различных препаратов из группы статинов. Рекомендуемые дозы представлены в табл. 2 [43–50].

Начинать терапию у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией следует с низких доз (розувастатин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут, правастатин 20 мг/сут, ловастатин 10 мг/сут). Если целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности не достигнут, то проводится титрование дозы в течение 4 нед. Следует подчеркнуть, что отсутствует линейная зависимость между дозой назначаемых статинов и степенью снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности. Увеличение дозы препаратов в 2 раза приводит к дополнительному снижению уровня

Таблица 2. Применение статинов у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией

Table 2. Use of statins in children with heterozygous hypercholesterolemia

Препарат	Возраст детей, годы	Доза, мг/сут	Комментарии	Источник литературы
Аторвастатин	10–17	10–20	Титрование в течение 4 нед	[45]
Флувастатин	10–17	20–80	Титрование в течение 6 нед	[46]
Ловастатин	10–17	10–40	Титрование в течение 4 нед, затем 20 мг/сут	[47]
Правастатин	8–18	20–40	8–13 лет — 20 мг/сут 14–18 лет — 40 мг/сут	[48]
Розувастатин	10–17	5–20	Титрование в течение 4 нед	[49]
Симвастатин	10–17	10–40	Титрование в течение 4 нед	[50]

холестерина липопротеинов низкой плотности всего на 6–7% [51]. Вместе с тем следует осторожно относиться к назначению высоких доз, особенно у детей с избыточной массой тела или нарушением толерантности к глюкозе [24].

В нескольких исследованиях продемонстрировано позитивное влияние статинов на состояние сосудов. Так, было показано, что использование симвастатина приводило к улучшению потоков в брахиоцефальных артериях [50]. По данным длительного (6 лет) применения розувастатина отмечено замедление прогрессирования увеличения комплекса интима-медиа сонной артерии в течение первых 2 лет, по окончании исследования толщина комплекса интима-медиа была достоверно более низкая в группе, получавшей препарат [52].

В клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что применение статинов позволяет эффективно снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности не только у гетерозиготных, но и у гомозиготных пациентов с гиперхолестеринемией [43–50]. Так, применение симвастатина в высоких дозах снижает уровень холестерина в сыворотке у гомозигот на 30%, назначение розувастатина в дозе 20 мг/сут обеспечивает уменьшение этого показателя на 50% от исходного, но только у 40% пациентов уровень снижается до целевого [50, 52]. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности достигается даже у «рецептор-негативных» детей с гомозиготной гиперхолестеринемией [15, 43].

Безопасность статинов при лечении детей оценивалась по данным крупного метаанализа, включившего 170 тыс. пациентов, при этом активность трансаминаз в основной группе не отличалась от такового в группе, получавшей плацебо, негативного влияния на рост и развитие детей не получено [53]. Существовали определенные опасения по влиянию статинов на гормональные нарушения у детей, особенно в период пубертата. В исследовании M.J. Braamskamp [54] не выявлены изменения уровня половых гормонов на фоне применения статинов по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем длительные наблюдения в течение 10 лет и более до настоящего времени отсутствуют, что обосновывает необходимость пролонгированных рандомизированных исследований [44].

Применение статинов обуславливает необходимость контроля за активностью печеночных трансаминаз и креатинкиназы. Максимальное повышение уровня трансаминаз не должно превышать верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, креатинкиназа контролируется перед началом терапии и при появлении симптомов миопатии. Если имеются биохимические нарушения, то следует прекратить лечение до их нормализации с последующим продолжением терапии в меньшей дозе с более частым биохимиче-

ским мониторингом. Уровень глюкозы и/или гликированного гемоглобина контролируется каждые 6 мес у детей, получающих высокие дозы статинов, при сопутствующем ожирении и нарушении толерантности к глюкозе [3, 4]. Очень важно, что применение статинов начиная с детского возраста, позволяет в 30 годах избежать развития ишемической болезни сердца, тогда как у пациентов, не получавших статинов, это заболевание диагностируется в 93% случаев [55].

*Эзетимиб* (эзетрол) — ингибитор всасывания липидов в кишечнике, в настоящее время также используется для лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии [1–4, 17, 25]. В ряде случаев назначение статинов не позволяет добиться целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности. В этой ситуации статины можно комбинировать с эзетимибом, который усиливает эффект статинов. Побочным эффектом может быть диарея, но она чаще носит транзиторный характер. Результаты большого клинического исследования с включением более 700 пациентов с семейной гиперхолестеринемией (ENHANCE) [56] показали, что комбинация симагастатина с эзетролом позволяет дополнительно снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности еще на 20%. Препарат назначается с 10 лет, комбинируется со статинами, хорошо переносится [57].

*Моноклональные антитела к PCSK9 (ингибиторы PCSK9)*. После открытия роли пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) в процессе деградации и рециклинга рецепторов липопротеинов низкой плотности были созданы препараты — моноклональные антитела, подавляющие активность пропротеинконвертазы, тем самым повышающие количество/активность рецепторов липопротеинов низкой плотности и снижающие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме. Один из препаратов этого класса — AMG145 (эволюкумаб). В двойном слепом исследовании было продемонстрировано, что эволюкумаб эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (на 60% по сравнению с плацебо) у взрослых пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией в случаях, когда комбинированная терапия статинами и эзетролом не позволяла достичь целевых уровней холестерина [58]. Однако до настоящего времени клинические исследования по применению моноклональных антител к PCSK9 у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемией не закончены. Следует помнить, что препараты назначаются в инъекциях 1 раз в месяц (подкожно в дозе 420 мг/3 мл), что может пугать ряд пациентов детского возраста [4].

*Секвестранты желчных кислот, ионообменные смолы* (колестипол, колестирамин) также могут применяться для лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии, начиная с 6-летнего возраста. Они связывают желчные кислоты и холестерин в кишечнике,



тем самым препятствуя их всасыванию. При этом в печени повышается синтез желчных кислот из холестерина, что ведет к снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Эти препараты широко применялись до эпохи назначения статинов, однако они обладают неприятным вкусом, что затрудняет их применение у детей. Прием препаратов нарушает всасывание жирорастворимых витаминов, часто вызывает побочные реакции желудочно-кишечного тракта (повышенное газообразование, тошнота, рвота, диарея, стеаторея) [4]. Кроме того, указанные лекарственные средства не зарегистрированы в России для применения у детей.

**Приверженность к лечению.** Это очень важный аспект для предотвращения ранних сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии. Общая приверженность к приему гиполипидемических препаратов у подростков ниже, чем у взрослых пациентов, которые в большей степени понимают риск развития тяжелых атеросклеротических осложнений [3, 4]. Вместе с тем результаты 10-летнего наблюдения за 214 подростками, получавшими статины, показали, что 82% продолжали принимать препараты. Побочные эффекты (в основном мышечная слабость) развивались у 19,5% пациентов. Кроме того, наблюдались желудочно-кишечные симптомы, однако проявления были легкими, и только 1,5% больных подростков перестали использовать статины [59].

## Заключение

Семейная гиперхолестеринемия — крайне тяжелое заболевание с неблагоприятным прогнозом, развитием атеросклеротического поражения сосудов и возникновением ишемической болезни сердца в возрасте 20–30 лет. Распространенность семейной гиперхолестеринемии в общей популяции достаточно велика — 1:500, а по последним данным и 1:200. Вместе с тем, к сожалению, диагностика заболевания остается крайне низкой, при этом до развернутых клинических проявлений диагностируется не более чем у 1% пациентов. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, соответственно 50% детей родителей с гиперхолестеринемией и инфарктом миокарда в молодом возрасте будут иметь подобное заболевание. По данным Роскомстата, на 1 января 2020 года численность детского населения России (до 15-летнего возраста) составила 22 264 003 детей (15,2% от всего населения). Принимая во внимание расчетные данные о распространенности гиперхолестеринемии, можно ожидать, что по крайней мере 44 тыс. детей в России могут иметь это заболевание. Вместе с тем до настоящего времени педиатры недостаточно информированы о клиническом течении и современных подходах к ранней диагностике и лечению этой патологии, в связи с чем

менее 0,5% детей наблюдаются и получают соответствующую терапию. Недостаточно налажена преемственность между кардиологами, педиатрами и детскими кардиологами, что затрудняет проведение каскадного скрининга как наиболее эффективного для выявления семейной гиперхолестеринемии.

Гетерозиготная гиперхолестеринемия в детском возрасте протекает бессимптомно, и многие родители и даже детские врачи не имеют информации о наличии повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у детей. Это приводит к раннему возникновению и прогрессированию поражения сосудистого русла. Наиболее эффективным методом неинвазивной ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла считается дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии позволяет выявить раннее атеросклеротическое поражение. Мониторинг этого показателя в дальнейшем дает возможность оценить эффективность гиполипидемической терапии.

В многочисленных исследованиях, проведенных у взрослых с ишемической болезнью сердца и семейной гиперхолестеринемией, было установлено, что применение статинов эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, предотвращая дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса. Использование статинов для лечения семейной гиперхолестеринемии, начиная с детского возраста, было предметом длительных дискуссий педиатрического сообщества. Педиатры опасались побочных явлений от применения этих препаратов, отрицательного влияния на рост и гормональные изменения у детей. Вместе с тем нескольких крупных рандомизированных исследований показали, что статины эффективно снижают содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, не имеют выраженных побочных реакций, не влияют на рост и половое развитие детей, при этом эффективно предотвращают прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и нередко спасают жизнь молодых людей 30-летнего возраста.

Основная задача педиатрического сообщества в настоящее время — улучшение ранней диагностики гиперхолестеринемии путем использования всех видов скрининга. Необходимо улучшать преемственность между педиатрами, детскими кардиологами и кардиологами, что создаст предпосылки для внедрения каскадного скрининга. Целесообразно расширять генетическое тестирование для верификации диагноза семейной гиперхолестеринемии. Более оправдано начинать его с взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, перенесших инфаркт миокарда. Знание о семейном характере заболевания создаст предпосылки к повышению мотивации для изменения образа жизни, увеличит приверженность к рекомендуемой гиполипидемической тера-

пии. Таким образом, раннее выявление семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции нарушений липидного обмена послужит

профилактике формирования атеросклеротического процесса у детей, создавая предпосылки для предупреждения развития инфаркта миокарда и увеличения продолжительности жизни.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(22): 2167–2192. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297
- Nordestgaard B.J., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
- Wiegman A., Gidding S., Watts G., Chapman M., Ginsberg H., Cuchel M. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
- Ramaswamia U., Humphries S. E., Priestley-Barnham L., Greend P., Walde D.S., Capps N. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia – HEART UK statement of care. *Atherosclerosis* 2019; 290: 1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005
- Coakley J.C. Lipids in Children and Links to Adult Vascular Disease. *Clin Biochem Rev* 2018; 39(3): 65–76.
- Ежов М.В., Бажан С.С., Еришова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии 2019; 34(1): 5–43. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Yerzhova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V. et al. Clinical recommendations for familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2019; 34: 5–43. (in Russ.)]
- Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: S30–37. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.453
- Daniels S.R. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9: S5–S10. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.03.105
- Elkins C., Fruh S., Jones L., Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia *J Pediatr Health Care* 2019; 33: 494–504. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009
- Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegel R.A. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
- Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–2561. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
- Ference B., Ginsberg H., Graham I., Ray K., Packard C., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128(S5):213–256. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C
- Usifo E., Leigh S.E., Whittall R.A., Lench N., Taylor A., Yeats C. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 387–401 DOI: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x
- Raal F.J., Santos R.D. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–268. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019
- Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J., Hovingh G.K. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–2524. DOI: 10.1194/jlr.R026658
- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation *Int J Cardiol* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
- France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36(4): 243–247/ DOI: 10.1080/20469047.2016.1246640
- Kolansky D.M., Cuchel M., Clark B.J., Paridon S., McCrindle B.W., Wiegers S. et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1438–1444. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.035
- Rajendran R., Srinivasa K.H., Rangan K., Hegde M., Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1023. DOI: 10.1093/ehjci/jet072
- Ference B., Yoo W., Ales I., Mahajan N., Mirowska K.K., Mewada A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631–2639.
- Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807): 893–896. DOI: 10.1136/bmj.303.6807.893
- Kusters D.M., Wiegman A., Kastelein J.J., Hutten B.A. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 114: 307–310. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301430
- Kusters D.M., Avis H.J., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Wiegman A., Hutten B.A. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312: 1055–1057. DOI: 10.1001/jama.2014.8892
- Youngblom E., Pariani M., Knowles J.W. Familial Hypercholesterolemia. 2014 [updated 2016]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>
- Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, geno-

- type-phenotype relationship, and clinical outcome Eur Heart J 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
27. Datta B.N., McDowell IF., Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. Curr Opin Lipidol 2010; 21: 366–371. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833c14e2
28. Wald D.S., Bestwick J.P., Wald N.J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. BMJ 2007; 335: 599. DOI: 10.1136/bmj.39300.616076.55
29. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., Wiegman A. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. Arch Dis Child 2012; 97: 272–276. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300081
30. Ritchie S.K., Murphy E.C., Ice C., Cottrell L.A., Minor V., Elliott E., Neal W. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the cardiac project. Pediatrics 2010; 126: 260–265. DOI: 10.1542/peds.2009-2546
31. La Bresh K.A., Lazorick S., Ariza A.J., Furberg R.D., Whetstone L., Hobbs C. et al. Implementation of the NHLBI Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Rationale and Study Design for Young Hearts, Strong Starts, a Cluster-Randomized Trial Targeting Body Mass Index, Blood Pressure, and Tobacco. Contemp Clin Trials 2014; 37(1): 98–105. DOI: 10.1016/j.cct.2013.11.011
32. Park J.H. Sitosterolemia Presenting With Severe Hypercholesterolemia and Intertriginous Xanthomas in a Breastfed Infant: Case Report and Brief Review. Clin Endocrinol Metab 2014; 99(5): 1512–1518. DOI: 10.1210/jc.2013-3274
33. Reiner Ž., Guardamagna C., Nair D., Soran H., Hovingh K., Bertolini S., Jones S. Acid Lipase Deficiency-An Under-Recognized Cause of Dyslipidaemia and Liver Dysfunction. Atherosclerosis. 2014; 235(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003
34. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl Ester Storage Disease: Review of the Findings in 135 Reported Patients With an Underdiagnosed Disease. J Hepatol 2013; 58(6): 1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
35. Besseling J., Kindt I., Hof M., Kastelein J.J., Hutten B.A., Hovingh G.K. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis 2014; 233: 219–223. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020
36. 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>.
37. Gylling H., Plat J., Turley S., Ginsberg H.N., Ellegard L., Jessup W. et al. Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis 2014; 232: 346–360. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043
38. Davidson M.H., Dugan L.D., Burns J.H., Sugimoto D., Story K., Drennan K. A Psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. Am J Clin Nutr 1996; 63: 96–102. DOI: 10.1093/ajcn/63.1.96
39. McCrindle B.W., Helden E., Conner W.T. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 1089–1094. DOI: 10.1001/archpedi.152.11.1089
40. Engler M.M., Engler M.B., Arterburn L.M., Bailey E., Chiu E.Y., Malloy M.J., Mietus-Snyder M.L. Docosahexaenoic acid supplementation alters plasma phospholipid fatty acid composition in hyperlipidemic children: results from the Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) study. Nutr Res 2004; 24: 721–729.
41. Robinson J.G., Goldberg A.C., National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5(3 Suppl.): S18–S29. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.451
42. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K., Whitehouse A., Poulter N.R. ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. Eur Heart J 2011; 32: 2525–2532. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr333
43. Radaelli G., Sausen G., Ciceri Cesa C., Santo F., Porta V., Neyerloff J., Pellanda L. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. Arq Bras Cardiol 2018; 111(6): 810–821. DOI: 10.5935/abc.20180180/
44. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Tonstad S., Wiegman A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review). Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub4
45. McCrindle B.W., Ose L., Marias D.A. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr 2003; 143(1): 74–80. DOI: 10.1016/S0022-3476(03)00186-0
46. van der Graaf A., Nierman M., Firth J.C., Wolmarans K., Marais A.D., de Groot E. Efficacy and Safety of Fluvastatin in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia I. Acta Paediatr 2006; 95(11): 1461–1466. DOI: 10.1080/08035250600702602
47. Lambert M., Lupien P.J., Gagné C., Lévy E., Blachman S., Langlois S. et al. Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Effect of Lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. Pediatrics 1996; 97(5): 619–628.
48. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., Miller E.R., Ridker P.M., Witztum J.L. et al. Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. J Am Coll Cardiol 2006; 47(9): 1803–1810. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.047
49. Avis L.M., Hutten B.A., Gagné C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2010; 55(11): 1121–1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.042
50. De Jongh S., Ose L., Szamosi T., Gagne C., Lambert M., Scott R., Perron P. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. Circulation 2002; 106: 2231–2237.
51. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehrl58
52. Braamskamp M., Langslet G., McCrindle B.W., Cassiman D., Francis G.A., Gagne C. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid intima media thickness in children with familial hypercholesterolemia; findings from the CHARON study. Circulation 2017; 136(4): 359–366. DOI: 10.1161/circulationaha.116.025158
53. Baigent C., Blackwell L. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

54. Braamskamp M.J., Kusters D.M., Wiegman A., Avis H.J., Wijburg F.A., Kastelein J.J. et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 427–432. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.034
55. Kusters D.M., Avis H.J., Braamskamp M.J., Huijgen R., Wijburg F.A., Kastelein J.J. et al. Inheritance pattern of familial hypercholesterolemia and markers of cardiovascular risk. *Lipid Res* 2013; 54(9): 2543–2549. DOI: 10.1194/jlr.M034538
56. Harada-Shiba M., Arai H., Oicava S., Ohta T.J. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia *Atheroscler Tromb* 2012; 19: 1043–1060.
57. Van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N., Trip M.D., Gagné C., Shi G. et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(17): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.002
58. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
59. Braamskamp M.J., Kusters D.M., Avis H.J., Smets E.M., Wijburg F.A., Kastelein J.J. et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence, *Pediatr Drugs* 2015; 17: 159–166. DOI: 10.1007/s40272-014-0116-y

Поступила: 06.05.20

Received on: 2020.05.06

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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



# Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной гипероксалурии у детей

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Е.В. Туш

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

## Intestinal micro biota and its role in the pathogenesis of secondary hyperoxaluria in children

A.N. Obukhova, O.V. Khaletskaya, E.V. Tush

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**Цель исследования.** Изложение современных данных о роли кишечной микрофлоры в развитии вторичной гипероксалурии у детей.

**Материал и метод.** Критический анализ данных литературы с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований по вкладу микрофлоры кишечника *Oxalobacter formigenes*, бактерий рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в предупреждение развития и снижение клинических проявлений вторичной гипероксалурии.

**Результаты.** Представлен обзор современного состояния знаний о факторах риска развития и патогенезе вторичной гипероксалурии. В обзоре рассматривается вклад кишечной микрофлоры в предупреждение вторичной гипероксалурии.

**Выводы.** Изучение вклада кишечной микрофлоры (в первую очередь *O. formigenes*, бактерий рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) в предупреждение вторичной гипероксалурии поможет рационализировать тактику ведения пациентов и разработать новые подходы к профилактике вторичной гипероксалурии.

**Ключевые слова:** дети, вторичная гипероксалурия, микрофлора кишечника, *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

**Для цитирования:** Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной гипероксалурии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 41–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-41-46

**Objective.** To present modern data on the role of intestinal micro flora in the development of secondary hyperoxaluria in children.

**Material and method.** To analyze literature data and generalize the available results of original studies on intestinal micro flora *Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* bacteria and their role in the prevention and reduction of clinical manifestations of secondary hyperoxaluria.

**Results.** The authors have presented the current data on the risk factors for the development and pathogenesis of secondary hyperoxaluria. They have described the intestinal micro biota and its role in prevention of secondary hyperoxaluria.

**Conclusions.** The study of the intestinal micro biota (especially *O. formigenes*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* bacteria) and its role in the prevention of secondary hyperoxaluria will help to rationalize the management of patients and to develop new approaches to the prevention of secondary hyperoxaluria.

**Key words:** children, secondary hyperoxaluria, intestinal micro flora, *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

**For citation:** Obukhova A.N., Khaletskaya O.V., Tush E.V. Intestinal micro biota and its role in the pathogenesis of secondary hyperoxaluria in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(4): 41–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-41-46

В настоящее время происходит рост числа метаболических заболеваний, в том числе в педиатрической практике. Все большую распространенность приобретает обменная нефропатия, на долю которой, по данным разных авторов, приходится от 27 до 64% в структуре нефрологической патологии детского возраста [1].

Обменная нефропатия — группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, характеризующаяся

интерстициальным процессом с поражением канальцев почек вследствие нарушения обмена веществ, клиническим проявлением которого служит кристаллурия [2]. В большинстве случаев выявляется оксалатно-кальцевая кристаллурия (68–71% в структуре кристаллурии) [3]. Термин «дисметаболическая нефропатия» употребляется исключительно в русскоязычной литературе. Одна из причин непринятия этого термина в других странах — его неопределенность, так как дисметаболическая нефропатия объединяет множество метаболических заболеваний (таких как диабетическая, лекарственная и другие виды нефропатий), которые зачастую не имеют друг с другом ничего общего [4].

Следует различать первичную гипероксалурию (генетически обусловленное нарушение метаболизма глиоксиловой кислоты) и вторичную гипероксалурию (вторичные тубулярные синдромы, сопровождающиеся кристаллуриями) [1]. Именно вторичные формы обменной нефропатии с гипероксалурией часто встречаются в клинической практике [3, 5].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Обухова Анна Николаевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8070-5785  
e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Халецкая Ольга Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8531-3174

Туш Елена Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5961-9794

603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

## Распространенность вторичной гипероксалурии в детском возрасте

Согласно клиническим рекомендациям по детской урологии Европейской ассоциации урологов частота развития оксалатно-кальциевой кристаллурии составляет 32 случая на 1000 детского населения, что превышает распространенность одного из доминирующих заболеваний органов мочевыделительной системы — инфекции мочевыводящих путей (18 случаев на 1000 детского населения) [6]. Кроме высокой распространенности вторичной гипероксалурии в детском возрасте также важны возрастные аспекты ее формирования.

В литературе имеются противоречивые данные о возрасте дебюта заболевания. Отмечено, что начальные признаки могут наблюдаться уже на первом году жизни в виде появления в моче оксалатов [7]. Согласно исследованиям других авторов признаки заболевания чаще выявляются в возрасте 3–4 лет [1].

Таким образом, данная проблема часто встречается в детском возрасте и в настоящее время происходит смещение пика заболеваемости в сторону раннего возраста. Такая тенденция неблагоприятна в плане прогноза [5, 7]. В связи с этим важным представляется вопрос о предрасполагающих факторах, действие которых приводит к развитию данного состояния.

## Критерии диагностики вторичной гипероксалурии

Специфических проявлений вторичной гипероксалурии нет. Наличие кристаллов оксалата в моче часто служит единственным симптомом, который в сочетании с микрогематурией, микропротеинурией, абактериальной лейкоцитурией, носящей преимущественно мононуклеарный характер, и гиперстенурией позволяет диагностировать заболевание. Мочевому синдрому сопутствуют снижение антикристаллообразующей способности мочи, фосфолипидурия и повышение фосфолипазной активности мочи. Ультразвуковыми признаками заболевания служат очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы либо уплотнение стенок лоханок почек [1, 7].

Клинически вторичная гипероксалурия мало выражена. Среди детей раннего возраста заболевание зачастую обнаруживается случайно по изменениям в анализах мочи. У детей старшего возраста в дебюте могут отмечаться симптомы вегетососудистой дистонии в виде частых головных болей и лабильности пульса (у 10%), боли в поясничной области (у 24%), в животе (у 13%) и дизурические явления (у 9%) [3, 7].

По обнаружению кристаллов оксалата в разовых порциях мочи нельзя диагностировать гипероксалурию. Диагноз правомерен при экскреции оксалата в суточной моче, превышающей 1 мг на 1 кг массы тела ребенка, сохраняющейся в динамике [3].

## Современные представления о механизмах развития вторичной гипероксалурии

В патогенезе вторичной гипероксалурии основное место отводится нарушению обмена оксалатов. В сыворотке крови оксалат можно разделить на экзогенный (на его долю приходится 30%) и эндогенный (70%) [4].

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуется эндогенно, в процессе обмена веществ из аминокислот серина, глицина, оксипролина, частично — из аскорбиновой кислоты. В последнее время обсуждается локальное образование оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран [5]. Непосредственными причинами распада мембранных фосфолипидов служат ишемия почек, активизация эндогенных или появление бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксичных соединений и токсичных форм кислорода [1].

Что касается экзогенного оксалата, то он поступает в организм с пищей, содержащей большое количество щавелевой кислоты, в результате абсорбции из желудочно-кишечного тракта [2, 7, 8]. Формированию гипероксалурии также способствует употребление продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами, и недостаточность питьевого режима [1]. Однако в питании детей раннего возраста продукты, содержащие большое количество аскорбиновой и щавелевой кислот, используются редко. Рацион детей этого возраста ограничен. В связи с этим очевидной становится необходимость поиска и анализа альтернативных факторов и механизмов формирования вторичной гипероксалурии в детском возрасте.

## Вклад кишечной микробиоты в развитие вторичной гипероксалурии

*Oxalobacter formigenes* как ключевой микроорганизм в поддержании метаболизма оксалатов. Известно, что кишечная микрофлора играет одну из ключевых ролей в поддержании здоровья человека через воздействие на метаболические и иммунологические процессы. Кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, рассматривается как основная детерминанта здоровья людей [9–14].

Большинство микроорганизмов содержится в толстой кишке —  $10^9$ – $10^{11}$  КОЕ/мл, а количество бактериальных клеток, заселяющих тонкую кишку, колеблется от  $10^4$  КОЕ/мл содержимого в тощей кишке до  $10^7$  КОЕ/мл в подвздошной кишке. До 90–95% микробов в толстой кишке составляют анаэробы, и только 5–10% всех бактерий приходится на строгую аэробную и факультативно анаэробную флору [15, 16]. При исследовании колонизации кишечника некоторыми бактериями была показана зависимость содержания тех или иных бактериальных родов от экскреции оксалата с мочой.

Попавшие в просвет кишечника оксалаты могут разрушаться под воздействием некоторых микро-

организмов, в частности *O. formigenes* [17, 18]. Данный микроорганизм относится к роду *Oxalobacter*, семейства *Oxalobacteraceae*, класса *Betaproteobacteria*, типа *Proteobacteria* [17, 19]. *O. formigenes* — грам-отрицательный, неспорообразующий, облигатный анаэроб, колонизирующий толстую кишку человека. Бактерия имеет форму стержня, часто изогнута, иногда составляет цепи в виде спиральных нитей. Жгутиков не содержит [20]. Впервые *O. formigenes* был выявлен К. Dawson и М. Allison в 1980 г. [21]. Исследователи обнаружили штамм ОхВ, полученный из рубца овцы. Несколько позже, в 1985 г. М. Allison [20] идентифицировал *O. formigenes* в испражнениях человека.

До сих пор неясно, при каких условиях человек подвергается колонизации этим микроорганизмом. По некоторым данным, *O. formigenes* встречается у 70–80% всех взрослых людей, но у 60% пациентов с гипероксалурией он отсутствует или его количество снижено [22].

Данный микроорганизм проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче [17, 23, 24]. *O. formigenes* в процессе своей жизнедеятельности использует экзогенный оксалат в качестве источника энергии для своего выживания. *O. formigenes* ежедневно катаболизирует 70–100 мг алиментарного оксалата. Для осуществления этого процесса *O. formigenes* имеет два важных фермента — оксалил-КоАдекарбоксилаза и формил-КоАтрансфераза [25–28]. По данным зарубежных публикаций, имеется прямая зависимость между уровнем экскреции оксалата с мочой и колонизацией кишечника *O. formigenes* [29]. *O. formigenes* значительно увеличивает поглощение оксалата из кишечника — более чем в 2,4 раза [30].

Существуют несколько способов выявления *O. formigenes*. Культуральный метод основывается на измерении зон просветления в среде, обогащенной оксалатом. Данный микроорганизм можно обнаружить и с помощью метода фотометрии, который заключается в количественном определении хлорида кальция в селективных средах. Этот метод позволяет косвенно судить о наличии бактерии [20, 25].

В настоящее время широко распространен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР-диагностика основывается на определении генов ферментов оксалил-КоАдекарбоксилазы и формил-КоАтрансферазы в образцах кала. Этот метод имеет более высокие чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом [25, 31].

Применение антибактериальных средств влияет на колонизацию *O. formigenes* в толстой кишке. Установлено, что прием антибиотиков ведет к снижению колонизации кишечника *O. formigenes* [32]. Однако влияние антибиотиков на развитие оксалатного

уролитиаза недостаточно изучено. Предполагается, что именно с широким применением антибактериальных препаратов населением связана меньшая заселенность кишечника *O. formigenes* во взрослой популяции по сравнению с детской [19]. Это подтверждается исследованием, в котором у людей, часто принимавших антибиотики, выявлена низкая колонизация *O. formigenes* и высокая частота развития нефролитиаза [32]. Таким образом, низкое содержание *O. formigenes* в составе кишечной флоры приводит к повышенной абсорбции экзогенного оксалата в просвете толстой кишки, способствуя развитию вторичной гипероксалурии.

### Роль *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в развитии вторичной гипероксалурии

В настоящее время обсуждается потенциальная роль и других микроорганизмов в кишечной деградации оксалатов, в том числе *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus acidophilus* [33, 34]. Представители рода *Lactobacillus* — облигатные анаэробы, практически не проявляющие патогенных свойств, являются представителями нормальной флоры ротовой полости, кишечника и влагалища человека. Наиболее широко они представлены в толстой кишке, где их содержание в 1 г кала достигает  $10^6$ – $10^{10}$  и более. К основным видам *Lactobacillus*, колонизирующим толстую кишку, относят *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. brevis* [35].

Дефицит *Lactobacillus* может привести к нарушению деградации оксалатов в пищеварительном тракте, вследствие чего усиливается всасывание оксалатов в кишечнике и развивается гипероксалурия. Данный механизм в патогенезе гипероксалурии нашел отражение в новом подходе к терапии этого состояния — использовании пробиотиков [36, 37]. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали, что длительное введение *Lactobacillus* приводит к изменениям в микробиоценозе кишечника человека [38].

P. Sasikumar и соавт. [39] исследовали способность генетически модифицированных *L. plantarum* к деградации оксалата с целью профилактики образования оксалатно-кальциевых камней у крыс. В эксперименте изучались штаммы WCFS1OxdC и NC8OxdC *L. plantarum*. Было показано, что в группе крыс, которым вводились данные бактерии, отмечалось значительное снижение мочевого экскреции оксалатов, а также уровня креатинина и мочевого кислоты в сыворотке крови [39]. Сходные данные по способности *L. plantarum* разлагать оксалаты в кишечнике были получены и в других экспериментальных исследованиях [40–42].

К деградации оксалатов способны и молочнокислые бактерии пищевого происхождения, такие как *L. rhamnosus* LbGG и *Enterococcus faecalis* штамм 59, которые могут быть использованы в качестве пробиотика, а также *L. salivarius* [43, 44]. Полученные

результаты способствуют разработке пробиотических штаммов *Lactobacillus* с целью оптимизации терапии вторичной гипероксалурии [43, 45–47].

Проведенные *in vitro* исследования показали перспективность применения некоторых штаммов *L. plantarum* PBS067, *L. acidophilus* LA-14, *B. breve* PBS077, *B. longum* PBS078. Было отмечено их положительное влияние не только на выведение оксалатов с мочой, но и на подавление выработки некоторых провоспалительных интерлейкинов [19].

В настоящее время большой интерес вызывает исследование потенциальной возможности бактерий рода *Bifidobacterium* в метаболизме оксалатов в связи с их доминирующей ролью в структуре микробной флоры кишечника. Бактерии рода *Bifidobacterium* — облигатные анаэробы, не проявляющие патогенных свойств. Их основной экологической нишей служит толстая кишка, где они составляют от 90 до 98% всех микроорганизмов, составляя основу пристеночной и полостной флоры. Количество *Bifidobacterium* в кале меняется в зависимости от возраста человека. Так, их содержание у грудных детей составляет  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г кала, у детей старшего возраста и взрослых —  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г кала [48].

Вклад *Bifidobacterium* в гомеостаз оксалата изучался на мышах. Кишечник двух групп мышей был заселен одним из двух штаммов *Bifidobacterium*: *B. animalis* и *B. adolescentis*. Как и ожидалось, экскре-

ция мочевого оксалата была снижена в обеих группах мышей на 44 и 33% соответственно. Снижение содержания оксалата в моче у животных, колонизированных *Bifidobacterium*, происходило за счет внутрисредевой деградации оксалата [49].

## Заключение

Таким образом, в настоящее время в зарубежной литературе большое внимание уделяется микрофлоре кишечника как одному из главных звеньев патогенеза вторичной гипероксалурии. Изучение колонизации толстой кишки микроорганизмами, метаболизирующими оксалат (в первую очередь *O. formigenes*, бактериями рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), позволит углубить наши знания о роли кишечной микрофлоры в метаболизме оксалатов. Использование в практике лабораторной диагностики метода ПЦР для количественного анализа ДНК основных представителей микроорганизмов кишечника, участвующих в деградации оксалатов, может служить альтернативой стандартному культуральному методу.

Результаты современных исследований, свидетельствующие о роли микрофлоры кишечника в предотвращении вторичной гипероксалурии у детей, помогут оптимизировать тактику ведения пациентов и разработать новые подходы к профилактике прогрессирования вторичной гипероксалурии и развития оксалатного уролитиаза.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2013; 42: 8–17. [Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya 2013; 42: 8–17. (in Russ.)]
2. Борисова Т.П. Гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия: механизмы развития и возможности коррекции. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології Травень 2016; 9: (3): 51–57. [Borisova T.P. Hyperoxaluria and oxalate-calcium crystalluria: mechanisms of development and possibilities of correction. Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii maya 2016; 9: (3): 51–57. (in Russ.)]
3. Степаненко В.М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей. Курортная медицина 2017; 3: 150–157. [Stepanenko V.M. Clinical and laboratory characteristics of metabolic nephropathy in children. Kurortnaya meditsina 2017; 3: 150–157. (in Russ.)]
4. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. Москва: Литтерра, 2010; 370. [Loymann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. Pediatric Nephrology: a practical handbook. Moscow: Litterra, 2010; 370. (in Russ.)]
5. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей. Современные проблемы науки и образования 2015; 3: 174–179. [Aver'yanova N.I., Baluyeva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I. Oxalic acid metabolism disorders in children. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 3: 174–179. (in Russ.)]
6. Tekgül S., Dogan H.S., Erdem E., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman J.M. et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology, 2016; 136. <http://uroweb.org/> Ссылка активна на 10.12.2018.
7. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н. и др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 28–34. [Yur'yeva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N. et al. Metabolic nephropathies in children: causes of development, clinical and laboratory manifestations. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 28–34. (in Russ.)]
8. Prezioso D., Strazzullo P., Lotti T., Bianchi G., Borghi L., Cai-one P. et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. Arch Ital Urol Androl 2016; 88(1): 76. DOI: 10.4081/aiua.2016.1.76.
9. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы. Педиатрическая фармакология 2015; 12(3): 296–303. [Belyayeva I.A., Bombardirova Ye.P., Turti T.V., Mitish M.D., Potekhina T.V. Intestinal microbiota in preterm infants — current state of the problem. Pediatricheskaya farmakologiya 2015; 12(3): 296–303. (in Russ.)]
10. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? Педиатрическая фармакология 2015; 12(1): 38–45. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S.



- Intestinal microbiota and the use of probiotics in pediatrician's practice. What's new? *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(1): 38–45. (in Russ.)]
11. *Holscher H.D.* Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756
  12. *Singh R.K., Chang H-W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15(1): 73–90. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
  13. *Yang A.L., Kashyap P.C.* A clinical primer of the role of gut microbiome in health and disease. *Trop Gastroenterol* 2015; 36(1): 1–13.
  14. *Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J. et al.* The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81(4): 1–67. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
  15. *Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 5: (117):13–50. [*Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al.* Intestinal dysbiosis: current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 5: (117):13–50. (in Russ.)]
  16. *Власов В.В., Мошкин М.П.* Микробный «орган» человека. Наука из первых рук 2014; 1(55): 32–35. [*Vlasov V.V., Moshkin M.P.* Microbial «organ» of the human. *Nauka iz pervykh ruk* 2014; 1(55): 32–35. (in Russ.)]
  17. *Siener R., Bangen U., Sidhu H., Honow R., Von Unruh G., Hesse A.* The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83(6): 1144–1149. DOI: 10.1038/ki.2013.104.
  18. *Torzewska A.* *Oxalobacter formigenes*-characteristics and role in development of calcium oxalate urolithiasis. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 27: 1144–1153.
  19. *Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Деркач И.А., Чечула Ю.В.* Заболевания кишечника и почки. Гастроэнтерология 2015; 3: (57): 101–105. [*Dorofeyev A.E., Rudenko N.N., Derkach I.A., Chchula Yu.V.* Diseases of the intestines and kidneys. *Gastroenterologiya* 2015; 3: (57): 101–105. (in Russ.)]
  20. *Allison M.J., Dawson K.A., Mayberry W.R., Foss J.G.* *Oxalobacter formigenes* gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol* 1985; 141: 1–7.
  21. *Dawson K.A., Allison K.A., Hartman P.A.* Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate-degrading bacteria from the rumen. *Appl Environ Microbiol* 1980; 40(4): 833–839.
  22. *Knight J., Deora R., Assimos D.G., Holmes R.P.* The genetic composition of *Oxalobacter formigenes* and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis* 2013; 41(3): 187–196.
  23. *Mehta M., Nazzal L.* The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg* 2016; 36: 607–612. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.11.024
  24. *Miller A.W., Oakeson K.F., Dale C., Dearing M.D.* Microbial community transplant results in increased and long-term oxalate degradation. *Microb Ecol* 2016; 72(2): 470–478. DOI: 10.1007/s00248-016-0800-2.
  25. *Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М.* Метаболизм оксалата и роль *Oxalobacter formigenes* в развитии мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2013; 2: 68–73. [*Shestayev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V., Babkin P.A., Gul'ko A.M.* Oxalate metabolism and the role of *Oxalobacter formigenes* in the development of urolithiasis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2013; 2: 68–73. (in Russ.)]
  26. *Herve V., Junier T., Bindschedler S., Verrecchia E., Junier P.* Diversity and ecology of oxalotrophic bacteria. *World J Microbiol Biotechnol* 2016; 32(2): 28–36. DOI: 10.1007/s11274-015-1982-3
  27. *Peck A.B., Canales B.K., Nguyen C.Q.* Oxalate-degrading microorganisms or oxalate-degrading enzymes: which is the future therapy for enzymatic dissolution of calcium-oxalate uroliths in recurrent stone disease? *Urolithiasis* 2016; 44(1): 45–50. DOI: 10.1007/s00240-015-0845-6
  28. *Whittamore J., Hatch M.* The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis* 2017; 45(1): 89–108. DOI: 10.1007/s00240-016-0952-z
  29. *PeBenito A., Nazzal L., Wang C., Li H., Noya-Alarcon O., Contreras M. et al.* Comparative prevalence of *Oxalobacter formigenes* in three human populations. *Sci Rep* 2019; 9(1): 574. DOI: 10.1038/s41598-018-36670-z
  30. *Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M. et al.* *Oxalobacter formigenes* – derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 876–887. DOI: 10.1681/ASN.2016020132
  31. *Krawczyk B., Kur J., Stojowska-Swedrzyńska K., Spibida M.* Principles and applications of ligation mediated PCR methods for DNA-based typing of microbial organisms. *Acta Biochim Pol* 2016; 63(1): 39–52. DOI: 10.18388/abp.2015\_1192
  32. *Assimos D.* Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. *J Urol* 2013; 189(1): 171–172. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.124
  33. *Mehta M., Goldfarb D., Nazzal L.* The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg* 2016; 36: 607–612. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.11.024
  34. *Sadaf H., Raza S., Hassan S.* Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog* 2017; 109: 287–291. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.009
  35. *Goldstein E.J., Tyrrell K.L., Citron D.M.* *Lactobacillus* species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 98–107. DOI: 10.1093/cid/civ072
  36. *Bull M., Plummer S., Marchesi J., Mahenthiralingam E.* The life history of *Lactobacillus acidophilus* as a probiotic: a tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success. *FEMS Microbiol Lett* 2013; 349(2): 77–87. DOI: 10.1111/1574-6968.12293
  37. *Zhao C., Yang H., Zhu X., Li Y., Wang N., Han S. et al.* Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology* 2018; 113: 253.e1–253.e7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.038
  38. *Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Lannitti T.* Mechanisms and therapeutic effectiveness of *Lactobacilli*. *J Clin Pathol* 2016; 69(3): 187–203. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976
  39. *Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Abhishek A., Paul E., Vasudevan V. et al.* Recombinant *Lactobacillus plantarum* expressing and secreting heterologous oxalate decarboxylase prevents renal calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *J Biomed Sci* 2014; 30: 86–99. DOI: 10.1186/s12929-014-0086-y
  40. *Paul E., Albert A., Ponnusamy S., Srishti R.M., Amalraj G.V., Selvi M.S. et al.* Designer probiotic *Lactobacillus plantarum* expressing oxalate decarboxylase developed using group II intron degrades intestinal oxalate in hyperoxaluric rats. *Microbiol Res* 2018; 215: 65–75.
  41. *Anbazhagan K., Sasikumar P., Sivasamy G., Palaniswamy H.* In vitro degradation of oxalate by recombinant *Lactobacillus plantarum* expressing heterologous oxalate decarboxylase. *J Appl Microbiol* 2013; 115(3): 880–887. DOI: 10.1111/jam.12269

42. Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Selvam G.S. Secretion of biologically active heterologous oxalate decarboxylase (OxdC) in *Lactobacillus plantarum* WCFS1 using homologous signal peptides. *Biomed Res Int* 2013; 1–9. DOI: 10.1155/2013/280432
43. Gomathi G., Sasikumar P., Anbazhagan K., Sasikumar S., Kavitha M., Selvi M.S. Screening of indigenous oxalate degrading lactic acid bacteria from human faeces and South Indian fermented foods: assessment of probiotic potential. *Sci World J* 2014; 4: 1–11. DOI: 10.1155/2014/648059
44. Murru N., Blaiotta G., Peruzi M.F., Santonicola S., Mercogliano R., Aponte M. Screening of oxalate degrading lactic acid bacteria of food origin. *Ital J Food Saf* 2017; 6(2): 61–64. DOI: 10.4081/ijfs.2017.6345
45. Sanders M.E. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med* 2016; 14(1): 82–84. DOI: 10.1186/s12916-016-0629-z
46. Mogna L., Pane M., Nicola S., Raiteri E. Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 91–95. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000228
47. Fontana L., Bermudez-Brito M., Plasa-Diaz J., Munoz-Quezada S., Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr* 2013; 109: 35–50. DOI: 10.1017/S0007114512004011
48. Esaiassen E., Hjerde E., Cavanagh J.P., Simonsen G.S., Klingenberg C. *et al.* Bifidobacterium bacteremia: clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity. *J Clin Microbiol* 2017; 55(7): 2234–2248. DOI: 10.1128/JCM.00150-17
49. Klimesova K., Whittamore J., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2

Поступила: 11.06.19

Received on: 2019.06.11

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

# Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему

Г.В. Волынец<sup>1</sup>, В.Н. Панфилова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

## Chronic viral hepatitis B in children and adolescents: a modern view of the problem

G.V. Volynets<sup>1</sup>, V.N. Panfilova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Социальная и медицинская значимость хронического гепатита В обусловлена высокой распространенностью инфекции, невозможностью элиминации вируса из ткани печени, наличием оккультной формы инфекции, которая плохо диагностируется и при длительном существовании в организме человека может привести к таким грозным поражениям печени, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Цель. Обзор современного состояния проблемы хронического гепатита В у детей и подростков.

Результаты. Приведены данные о строении вируса гепатита В (HBV), путях инфицирования, патогенезе заболевания, его течении, современных подходах к терапии, в том числе показаниях к лечению и особенности ведения пациентов с хронической HBV-инфекцией.

Заключение. Несмотря на повсеместную вакцинацию детей против гепатита В, проблема этого заболевания остается актуальной. Имеются значительные трудности как в диагностике, так и в лечении, хотя появление препаратов прямого противовирусного действия для лечения детей и подростков обуславливают значительный прорыв в борьбе с этой инфекцией.

**Ключевые слова:** дети, подростки, вирус гепатита В, хронический гепатит В, диагностика, лечение, профилактика.

**Для цитирования:** Волынец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 47–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-47-60

The social and medical significance of chronic hepatitis B is conditioned by a high prevalence of this infection, the impossibility of eliminating the virus from the liver tissue and the presence of an occult poorly diagnosed form of infection leading to formidable liver damage such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma over time.

Objective. To review the current state of chronic hepatitis B in children and adolescents.

Results. The study presents the structure of hepatitis B virus (HBV), infection paths, the pathogenesis of the disease, its course, modern therapy approaches, including indications for treatment and management features of patients with chronic HBV infection.

Conclusion. Despite the widespread vaccination of children against hepatitis B, the problem remains relevant. There are significant difficulties in both diagnosis and treatment, although the direct antiviral drugs for children and adolescents are a significant breakthrough in the fight against this infection.

**Key words:** children, adolescents, hepatitis B virus, chronic hepatitis B, diagnosis, treatment, prevention.

**For citation:** Volynets G.V., Panfilova V.N. Chronic viral hepatitis B in children and adolescents: a modern view of the problem. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(3): 47–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-47-60

**Х**ронический гепатит В — потенциально опасная для жизни инфекция печени. По оценкам ВОЗ, более 250 млн человек в мире заражены вирусом гепатита В (HBV), ежегодно в мире почти 2 млн человек заражаются этой инфекцией, и чаще — дети раннего возраста. В эндемичных регионах HBV наиболее

часто передается либо от матери ребенку при родах (перинатальная передача), либо в результате горизонтальной передачи (контакт с зараженной кровью) в течение первых 5 лет жизни. HBV-инфекция может протекать в острой и хронической форме, тяжесть варьирует от бессимптомной инфекции или легкого заболевания до тяжелого или молниеносного гепатита. У детей, инфицированных от матери или заразившихся в возрасте до 5 лет, в 95% случаев развивается хроническая HBV-инфекция.

Социальную и медицинскую значимость данного заболевания обуславливают высокая распространенность инфекции, невозможность элиминации вируса из ткани печени, наличие оккультной формы инфекции, которая плохо диагностируется и при длительном существовании в организме человека может

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Волынец Галина Васильевна — д.м.н., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова ORCID: 0000-0002-5413-9599  
e-mail: volynets\_g@mail.ru;

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Панфилова Виктория Николаевна — д.м.н., доц. кафедры педиатрии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого ORCID: 0000-0003-0681-8279

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

привести к таким грозным поражениям печени, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

### Строение вируса гепатита В

HBV известен с 1963 г., когда B.S. Blumberg открыл «австралийский антиген», за что впоследствии получил Нобелевскую премию. В дальнейшем британский ученый D. Dane в 1970 г. идентифицировал собственно HBV.

HBV человека принадлежит к семейству гепа-  
тотропных ДНК-вирусов *Hepadnaviridae* и ре-  
плицируется в организме человека исключительно  
в гепатоцитах. Вирион HBV (вирус вне клетки  
хозяина) состоит из нуклеопротеида, капсида  
и суперкапсида. Капсид — икосаэдр (многогран-  
ник с 20 гранями) размером 28 нм, внутри которого  
заключена ДНК вируса (нуклеопротеид). В состав  
капсида входит основной белок ядра (HBcAg —  
аббревиатура от «Hepatitis B core Antigen»). Супер-  
капсид представляет собой липидную мембрану,  
в которую встроены молекулы белка наружной  
оболочки — поверхностного антигена (HBsAg —  
от «Hepatitis B surface Antigen»). Диаметр вирусной  
частицы 42 нм.

Вирусный геном (рис. 1) компактен и представ-  
лен частично двухцепочечной релакс-кольцевой  
ДНК (гсДНК) длиной примерно 3200 нуклеотидов  
(имеются различия длины у разных изолятов). Одна  
из цепей ДНК (плюс-цепь, длина 1700–2800 нуклео-  
тидов) короче другой (минус-цепь), тоже не замкнута  
и к ее 5'-концу ковалентно присоединена молекула  
полимеразы (Р). ДНК имеет 4 открытые рамки счи-  
тывания, кодирующие 7 белков:

- HBeAg (антиген е HBV, секретируемый димер-  
ный белок);
- HBcAg (основной антиген HBV, вирусный кап-  
сидный белок);

— HBV Pol/RT (полимераза, активность обратной  
транскриптазы);

— PreS1/PreS2/HBsAg (гликопротеины с боль-  
шой, средней и малой поверхностной оболочкой);

— HBx (антиген х HBV, регулятор транскрипции,  
необходимый для инициации инфекции) [1, 2].

Отличительная особенность генома ДНК-содер-  
жащего HBV — наличие РНК-стадии в жизненном  
цикле (рис. 2). После проникновения вируса в клетку  
вирусная ДНК перемещается в клеточное ядро, где  
происходит транскрипция с образованием полно-  
размерной прегеномной РНК и трех мРНК мень-  
шей длины. Синтезированные РНК перемещаются  
в цитоплазму, где мРНК транслируются и прегеном-  
ная РНК вместе с полимеразой упаковывается в бел-  
ковую оболочку. Полимераза HBV способна осу-  
ществлять обратную транскрипцию, и на матрице  
прегеномной РНК синтезируется новая гсДНК: вна-  
чале минус-цепь вирусной ДНК, а на ее матрице —  
плюс-цепь ДНК.

Еще одна важная особенность HBV заклю-  
чается в способности его вирусного генома пол-  
ностью или частично интегрироваться в геном  
гепатоцита хозяина. При поглощении вируса гепа-  
тоцитами нуклеокапсид HBV транспортируется в ядро  
для высвобождения генома гсДНК. В нуклеоплазме  
гсДНК превращается в ковалентно замкнутую коль-  
цевую ДНК (сссДНК), которая обволакивается  
гистонами, образуя эписомальную хроматинизиро-  
ванную структуру. Затем он служит шаблоном тран-  
скрипции для всех вирусных транскриптов, которые  
транслируются в различные вирусные белки [3].

Помимо полных инфекционных вирионов (диа-  
метр 42 нм), инфицированные клетки в большом  
количестве продуцируют не содержащие генома неин-  
фекционные субвирусные сферические или нитевид-  
ные частицы размером 22 нм. Интеграция вирусного

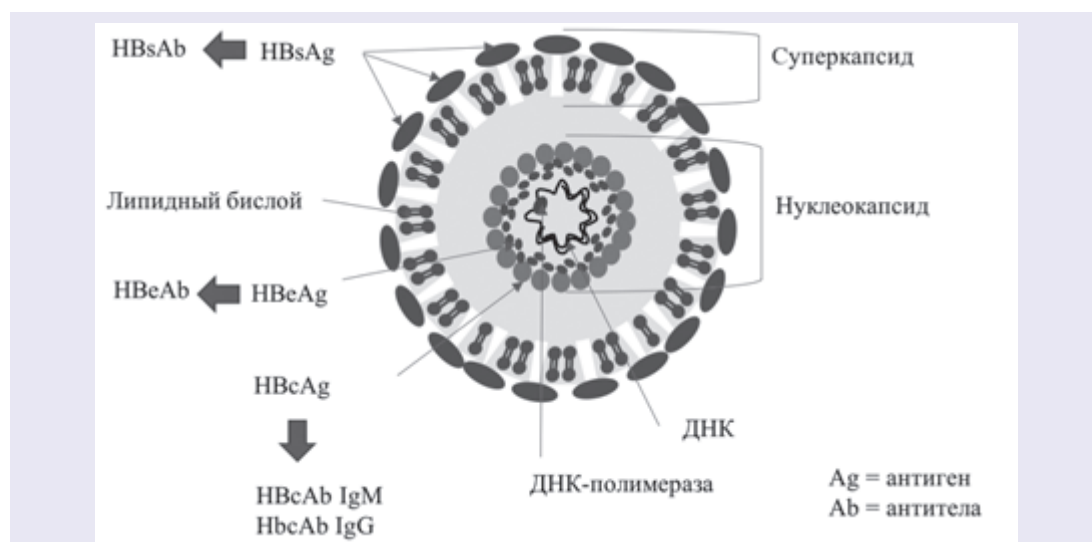


Рис. 1. Схема строения вириона вируса гепатита В (заимствовано и адаптировано из интернет-ресурсов).  
Fig. 1. Schematic structure of the virion of hepatitis B virus (borrowed and adapted from Internet resources).



генома в геном хозяина не требуется для репликации вируса, но служит одним из важных механизмов, участвующих в трансформации гепатоцитов.

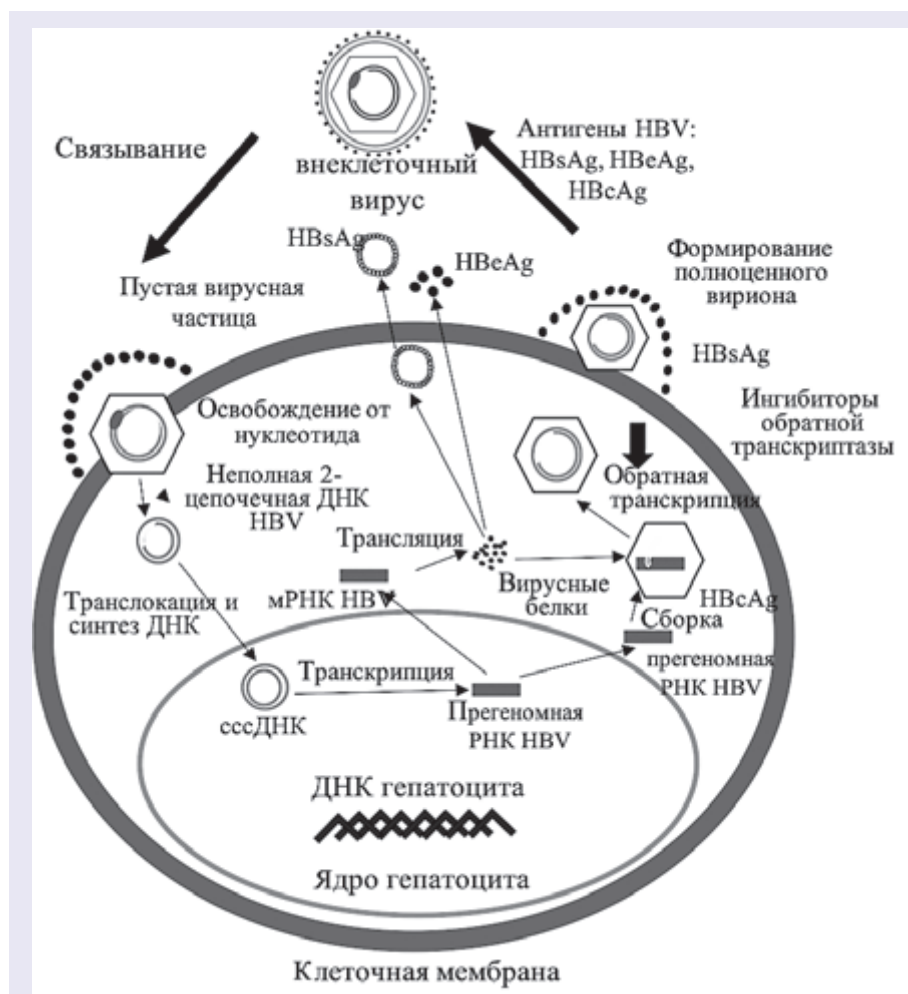
Отсутствие активности по проверке обратной транскриптазы приводит к частым мутациям вирусного генома. Это обуславливает сосуществование генетически различных вирусных видов у инфицированных людей, также называемых вирусными квази-видами, которые эволюционируют в зависимости от воздействия среды хозяина. Считается, что взаимодействие между вирусом, гепатоцитом и иммунным ответом или противовирусным препаратом способствует появлению мутантов HBV, которые способны избежать иммунного ответа или эффекта противовирусной терапии. Анализ расхождения нуклеотидов по всему геному позволил идентифицировать девять генотипов (A–I) и несколько субгенотипов HBV.

## Инфицирование HBV и течение заболевания

Передача вируса может произойти во время медицинских, хирургических и стоматологических процедур при повторном использовании инструмен-

тария; среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, при нанесении татуировок, в результате использования бритвенных лезвий и аналогичных приспособлений, контаминированных инфицированной кровью. Инфицирование может быть результатом плохого санитарного контроля безопасности при медицинских процедурах и таких традиционных манипуляциях, как татуаж или обрезание крайней плоти [4, 5]. Инфицирование детей HBV чаще всего происходит перинатально от матери, а также парентерально при контакте с кровью или другими биологическими жидкостями, содержащими HBV.

В отличие от детей у взрослых хроническая HBV-инфекция развивается менее чем у 5% инфицированных HBV, и примерно у 20–30% взрослых с хронической HBV-инфекцией формируется цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома. Основные пути заражения HBV в популяции взрослых — это небезопасные инъекции и половые контакты. HBV способен выживать вне организма человека, сохраняя вирулентность, минимум 7 дней. Инкубационный период инфекции составляет в среднем 75 дней, с колебаниями от 30 до 180 дней. Вирус может обнаруживаться



**Рис. 2. Схема жизненного цикла вируса гепатита В (HBV). Рисунок автора.**

**Fig. 2. Schematic of the hepatitis C virus life cycle (HBV). Drawing by the author.**

в крови в течение 30–60 дней после инфицирования и в дальнейшем способен персистировать в организме.

Существенное улучшение ситуации произошло после разработки в 1987 г. и введения в широкую практику, начиная с 90-х годов XX века, вакцины против HBV, которая обеспечивает защиту от заболевания на 98–100%. Тем не менее проблема хронического гепатита В у детей в России остается актуальной в силу как сохраняющейся вероятности заражения, особенно новорожденных, так и недостаточного выявления инфицированных, отсутствия единого регистра зараженных как механизма контроля инфекции, а также отсутствия возможности медикаментозной эрадикации вируса.

При *острой HBV-инфекции* эффективная и своевременная реакция иммунной системы на HBV, присутствие В-клеток, продуцирующих HBV-специфические антитела, и функциональных Т-клеток, специфичных к HBV (с хелперным или цитотоксическим действием), определяют исход HBV-инфекции [5–7]. Элиминация вируса происходит в результате индукции Т-клеток, определяющих как цитолитический (зависимый), так и независимый противовирусный эффект посредством экспрессии антивирусных цитокинов, в частности интерферонов, а также активации В-клеток, продуцирующих нейтрализующие антитела, которые предотвращают распространение вируса. Сменяемость гепатоцитов в результате гибели инфицированных клеток приводит к растворению ссДНК [8].

При *хронизации HBV-инфекции* наблюдается прогрессирующее ухудшение специфической функции Т-клеток. Инфекция прогрессирует через различные фазы заболевания, которые тесно связаны с возрастом хозяина. Так, у детей и молодых людей с хронической HBV-инфекцией иммунная система менее компрометирована, чем у взрослых пациентов, что ранее трактовалось как фаза «иммунной толерантности». Известно, что HBV сохраняется при общей и вирус-специфической дисфункции Т-клеток, без четко выраженных нарушений иммунных функций Т-клеток для конкретного клинического фенотипа или клинической фазы инфекции. Однако существуют противоречия и неопределенности, касающиеся специфических для HBV В- и Т-лимфоцитов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения [6]. Результаты исследований в китайской популяции свидетельствуют о новом антивирусном

гене *INTS10* (хромосомная локализация 8p21.3), подавляющем репликацию HBV в клетках печени с помощью зависимого от интерферона регуляторного фактора 3-го типа (IRF3) и способствующем элиминации вируса из организма [9].

Хроническая HBV-инфекция в отсутствие терапевтического вмешательства претерпевает несколько периодов взаимодействия вируса и хозяина, что традиционно было разделено на 5 фаз в зависимости от наличия HBeAg, уровня вирусной нагрузки по показателю ДНК HBV, цитолитической активности по активности аланинаминотрансферазы, наличия воспаления в печени (диагностически значимые показатели, используемые в оценке инфекции, представлены в табл. 1): иммунная толерантность → иммунная реактивность → неактивное носительство → HBeAg-негативный хронический гепатит В → HBsAg-негативная фаза.

Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в 2017 г. была принята новая номенклатура HBV-инфекции, поскольку признано, что ранее использовавшиеся названия фаз не подтверждены иммунологическими данными и не являются определяющими в решении вопроса о показаниях к противовирусной терапии. Эта новая номенклатура пока еще не принята другими профессиональными сообществами [10]. Номенклатура основана на описании двух основных характеристик хронизации: инфекция/гепатит. Для классификации фазы инфекции требуется последовательный мониторинг уровней HBeAg, ДНК HBV и уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке. Важно, что фазы хронической HBV-инфекции не обязательно могут быть последовательными:

**Фаза 1. HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция** (ранее называвшаяся «иммунотолерантная фаза») — типична для лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с определением HBV при сохранной специфической функции Т-клеток, по крайней мере, до зрелого возраста. Маркеры данной фазы:

- наличие в сыворотке крови HBeAg;
- очень высокий уровень ДНК HBV;
- стабильно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (при верхней границе нормы около 40 МЕ/л);
- минимальные некровоспалительные изменения в ткани печени;

Таблица 1. Диагностически значимые показатели в оценке HBV-инфекции

Table 1. Diagnostically significant indicators in the assessment of HBV infection

Маркер HBV	Поражение печени
HBsAg	Биохимические показатели: АлАТ
HBeAg/анти-HBe	Маркеры фиброза: неинвазивные маркеры фиброза (эластография или биомаркеры)
ДНК HBV	или биопсия печени в отдельных случаях

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза.

- отсутствие или медленное прогрессирование фиброза;

- высокий уровень интеграции ДНК HBV и клональной экспансии гепатоцитов (это свидетельствует о возможном начале гепатоканцерогенеза уже в этой фазе инфекции).

В этой фазе очень низка частота спонтанной элиминации HBeAg. Пациенты значительно инфицированы из-за высокого уровня ДНК HBV [8, 11].

**Фаза 2. HBeAg-положительный хронический гепатит В** (ранее называвшаяся «фаза иммунной реактивности») характеризуется следующими особенностями:

- наличие HBeAg в сыворотке крови;
- высокий уровень ДНК HBV;
- повышенный уровень аланинаминотрансферазы;
- умеренный или тяжелый воспалительный процесс в печени;
- ускоренное прогрессирование фиброза.

Эта фаза может наступить через нескольких лет после первой фазы и чаще и/или быстрее возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте. Результат этой фазы различен: большинство пациентов могут достичь сероконверсии HBeAg на HBeAb и подавления ДНК HBV с переходом в фазу HBeAg-негативной инфекции; у других пациентов контроль репликации HBV может отсутствовать, и процесс будет прогрессировать до HBeAg-отрицательной фазы хронического гепатита В в течение многих лет [8].

**Фаза 3. HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция** (ранее называемая «фаза неактивного носительства») характеризуется следующими особенностями:

- наличие в сыворотке антител к HBeAg (HBeAb);
- необнаруживаемый или низкий (<2000 МЕ/мл) уровень ДНК HBV;
- нормальный уровень аланинаминотрансферазы в соответствии с традиционными пороговыми значениями (верхняя граница нормы около 40 МЕ/л).

Однако у некоторых пациентов в этой фазе уровни ДНК HBV могут быть выше 2000 МЕ/мл (но обычно <20 000 МЕ/мл), с устойчиво нормальным уровнем аланинаминотрансферазы, минимальной печеночно-воспалительной активностью и незначительным фиброзом. Эти пациенты, если у них сохраняется данная фаза, имеют низкий риск прогрессирования до цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы, но может произойти прогрессирование до хронического гепатита В, что обычно наблюдается у HBeAg-негативных пациентов. Исчезновение HBsAg и/или его сероконверсия на HBsAb могут происходить спонтанно (1–3% случаев в год). Как правило, у таких пациентов отмечается низкий (<1000 МЕ/мл) уровень HBsAg в сыворотке крови [12].

**Фаза 4. HBeAg-негативный хронический гепатит В**, которая характеризуется следующими особенностями:

- отсутствие HBeAg в сыворотке крови;
- наличие HBeAb;

- постоянный или изменяющийся, умеренный или высокий уровень ДНК HBV в сыворотке крови (чаще более низкий, чем у HBeAg-положительных пациентов);

- периодически или постоянно повышенные уровни аланинаминотрансферазы;

- некровоспаление и фиброз по данным гистологического исследования ткани печени.

У большинства этих пациентов имеются мутации HBV в предъядерной (*pre-core*) и/или в ядерной (*core*) промоторных областях ядра, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HBeAg. Эта фаза связана с низкой частотой спонтанной ремиссии заболевания.

**Фаза 5. HBsAg-негативная фаза** (известна также как «оккультная HBV-инфекция»), характеризуется следующими особенностями:

- отрицательный HBsAg в сыворотке крови (иногда отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для его обнаружения);
- положительные антитела к HBcAg (HBcAb) с или без обнаруживаемых антител к HBsAg (HBsAb);
- нормальные уровни аланинаминотрансферазы;
- как правило (но не всегда!), не обнаруживаемая ДНК HBV в сыворотке крови;
- ДНК гепатита В (сссДНК) часто можно обнаружить в печени.

Элиминация HBsAg до начала цирроза связана с минимальным риском развития цирроза, декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы, а также улучшением выживаемости. Однако если цирроз развился до элиминации HBsAg, пациенты по-прежнему подвержены риску возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, поэтому следует продолжить наблюдение за пациентами, чтобы вовремя предупредить ее формирование. У этих пациентов к реактивации HBV может привести иммуносупрессия.

Вероятность развития хронической HCV-инфекции зависит от возраста, в котором человек заразился вирусом гепатита. Наибольшая вероятность развития хронической инфекции наблюдается у детей: до 80–90% у детей грудного возраста, инфицированных в первый год жизни, и около 30–40% у детей, инфицированных в возрасте до 6 лет. Важно понимать, что распространенность HBV-инфекции среди детей в значительной степени зависит от вакцинации младенцев при рождении. До 30% случаев заражения HBV может быть связано с горизонтальной передачей в раннем детстве, внутрисемейно, среди непривитых детей [13, 14].

Риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы зависит от иммунного ответа хозяина и продолжающейся репликации вируса. В отсутствие лечения кумулятивная частота развития цирроза печени в течение 5 лет после установления диагноза хронического гепатита В составляет 8–20%, а при наличии компенсированного цирроза печени 5-летняя

кумулятивная частота развития печеночной недостаточности достигает 20%. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой при хроническом гепатите В составляет 2–5% у пациентов с циррозом печени, и, что особенно важно, он может развиваться даже у больных, которые эффективно лечились [15, 16]. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы повышают следующие факторы:

- цирроз печени;
- хронический гепатит;
- пожилой возраст;
- мужской пол;
- африканское происхождение;
- злоупотребление алкоголем;
- хронические сочетанные инфекции (другие вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ);
- сахарный диабет или метаболический синдром;
- активное курение;
- негативный семейный анамнез.

Расчетные показатели риска (такие, как GAG-HCC, CU-HCC и REACH-B), разработанные на когорте азиатских нелеченных пациентов с хроническим гепатитом В, не обеспечивают точного прогноза относительно развития гепатоцеллюлярной карциномы у представителей европеоидной расы [17, 18]. Новый показатель, основанный на доступных параметрах, – количество тромбоцитов, уровень альбумина, возраст, пол – PAGE-B score (табл. 2, рис. 3), дает возможность достаточно прогнозировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы в течение первых 5 лет терапии энтекавиром или тенофовиром у больных хроническим гепатитом В, принадлежащих европеоидной расе, и может быть применен в клинической практике, в том числе у нелеченных пациентов с хроническим гепатитом В [19].

Известны также факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленные характеристиками вируса:

- высокая виремия HBV (определяется уровнем ДНК и/или HBsAg);

— генотип HBV (генотип С более агрессивен, чем генотип В);

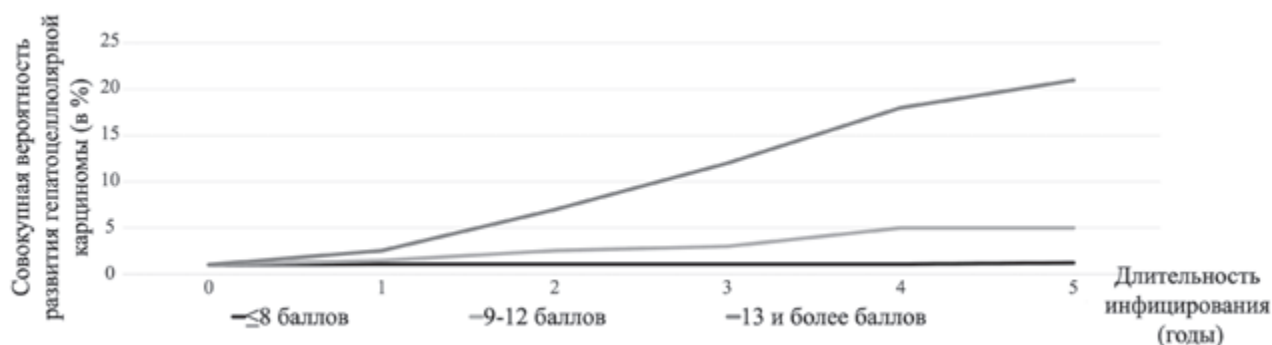
- специфические мутации вируса.

В большинстве случаев инфекция имеет бессимптомное клиническое течение, однако у некоторых пациентов возникают острые состояния с выраженными симптомами, которые сохраняются на протяжении нескольких недель и включают

**Таблица 2. Модифицированная шкала PAGE-B для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы**

**Table 2. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma**

Параметр	Риск, баллы
<i>Возраст, годы</i>	
<30	0
30–39	3
40–49	5
50–59	7
60–69	9
>70	11
<i>Пол</i>	
женский	0
мужской	2
<i>Альбумин, г/дл</i>	
≥4,0	0
3,5–4,0	1
3–3,5	2
<3	3
<i>Тромбоциты, ·10<sup>9</sup>/л</i>	
≥250	0
200–250	2
150–200	3
100–150	4
<100	5



**Рис. 3. Модифицированная шкала PAGE-B для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне противовирусной терапии хронического гепатита В [19]. Рисунок автора.**

**Fig. 3. Modified PAGE-B scale for assessing the risk of developing hepatocellular carcinoma with antiviral therapy for chronic hepatitis B. Drawing by the author.**



желтушное окрашивание кожи и склер глаз (желтуху), потемнение мочи, сильную слабость, тошноту, рвоту и боли в брюшной полости. У небольшого числа людей острый гепатит может привести к развитию острой печеночной недостаточности с риском летального исхода.

**Ко-инфекция ВИЧ-HBV.** Около 1% (2,7 млн) людей, живущих с HBV-инфекцией, ко-инфицированы ВИЧ. Средняя распространенность HBV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных составляет 7,4%. С 2015 г. ВОЗ рекомендует начинать лечение всем пациентам с хроническим гепатитом В и диагнозом ВИЧ-инфекции, независимо от стадии заболевания. Тенофовир, который входит в состав комбинированных схем лечения, рекомендованных в качестве терапии первой линии при ВИЧ-инфекции, также активен против HBV.

**Клинические проявления HBV-инфекции у детей.** Естественное течение и фазы HBV-инфекции у детей описаны менее четко и лишь в нескольких исследованиях, в том числе 7 крупных (>90 пациентов, наблюдение в течение более 10 лет) [10]. Чаше HBV-инфекция у детей имеет приобретенный (перинатально или в раннем детстве) характер, представляет собой фазу с высокой степенью репликации и низким уровнем воспаления, которая, как принято считать, может длиться несколько десятилетий. Проспективное исследование, которое проводилось на протяжении 29 лет в Италии, показало, что из 91 HBeAg-положительного ребенка у 89 произошла сероконверсия HBeAg на HBeAb в возрасте около 30 лет, наличие активного хронического гепатита В выявлено в подростковом возрасте, цирроз был диагностирован у 1–5% HBeAg-положительных детей [20].

Наиболее важная стратегия борьбы с эпидемией HBV и профилактики HBV-инфекции у детей – вакцинация против HBV в течение 24 ч после рождения с последующим введением как минимум еще двух доз вакцины в течение 6–12 мес; этот режим эффективен на 90–95%. Применение иммуноглобулина против HBV (HBIG), вводимого при рождении младенцам от инфицированных матерей, может дополнительно снизить риск передачи до менее 5% [10]. Кроме того, иммунизация детей против HBV-инфекции также значительно снижает частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы в пожилом возрасте.

Однако у 2–10% детей, рожденных от HBeAg-положительных матерей или с высокой вирусемией (ДНК HBV >10<sup>6</sup> МЕ/мл), возможен вертикальный путь заражения HBV, несмотря на вакцинацию и введение HBIG, что, вероятно, обусловлено трансплацентарной, или внутриутробной, передачей инфекции или недостаточной эффективностью вакцины или иммунного ответа. В настоящее время для снижения риска вертикальной передачи HBV доказана эффективность применения нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (ламивудин, телбивудин,

тенофовир) во время третьего триместра беременности у высокоинфицированных HBeAg-положительных матерей в сочетании со стандартной иммунопрофилактикой у детей. Препаратом выбора является тенофовир, который может применяться у беременных в последний триместр беременности и затем в течение 1–3 мес после родов [21–23].

По действующей Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) выделяют:

V18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом.

V18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

В новой классификации МКБ-11 хронический гепатит В кодируется иначе:

1F01.00 Хронический гепатит В с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека.

1F01.0Y Другой хронический гепатит В.

1F01.0Z Хронический гепатит В, неуточненный.

Отдельный код для инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта (HDV):

1F01.2 Хронический гепатит D.

## Диагностика

Методы лабораторной диагностики инфекции заключаются в выявлении поверхностного антигена HBV (HBsAg).

**Острая HBV-инфекция** характеризуется наличием HBsAg и иммуноглобулина класса М (IgM) к ядерному антигену (HBcAg). В течение начальной фазы инфекции у пациентов также обнаруживается серопозитивная реакция на HBeAg, который обычно служит маркером высокого уровня репликации HBV. Наличие HBeAg указывает на высокую контагиозность крови и биологических жидкостей инфицированного пациента.

**Хроническая HBV-инфекция** характеризуется персистенцией HBsAg в течение не менее 6 мес (при одновременном наличии HBeAg или без него). Постоянство наличия HBsAg служит главным маркером риска развития хронического заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы в течение жизни.

**Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией:**

- подробный анамнез;
- полное физическое обследование;
- оценка активности и тяжести поражения печени:
- биохимические параметры:
- аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза;
- гамма-глутамилтранспептидаза;
- щелочная фосфатаза;
- билирубин;
- альбумин в сыворотке крови;
- гамма-глобулины;

- общий анализ крови;
  - протромбиновое время;
  - инструментальные методы:
  - ультразвуковое исследование печени и других органов брюшной полости;
  - гистологическое исследование биоптатов печени или неинвазивные тесты для определения активности заболевания (эластография) — при неоднозначных результатах биохимических и вирусологических тестов;
  - исследование всех маркеров HBV-инфекции:
  - HBeAg и HBeAb — для определения фазы хронической HBV-инфекции;
  - измерение уровня ДНК HBV в сыворотке крови — для диагностики, установления фазы инфекции, принятия решения о необходимости лечения и наблюдении;
  - количественная оценка HBsAg в сыворотке, особенно при HBeAg-негативной хронической HBV-инфекции и у пациентов, которые получают лечение интерфероном-альфа;
  - определение генотипа HBV не является необходимым, но может быть полезным для отбора пациентов для терапии интерфероном-альфа;
  - обследование для исключения сопутствующих заболеваний, включая алкогольное, аутоиммунное, метаболическое заболевание печени со стеатозом или стеатогепатитом, и других причин хронического заболевания печени, включая сопутствующие инфекции вирусом гепатита D, вирусом гепатита C и ВИЧ;
  - тестирование на антитела к вирусу гепатита A (анти-HAV); пациентам с отрицательным анти-HAV следует рекомендовать сделать прививку против HAV;
  - обследование всех родственников и половых партнеров для выявления серологических маркеров HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) и пройти вакцинацию, если они негативны по этим маркерам [8].
- В табл. 3 приведена интерпретация вирусологических показателей, полученных при обследовании.

В соответствии с перечисленными рекомендациями диагностика HBV-инфекции у детей старше 12 мес и подростков начинается также с обнаружения HBsAg в сыворотке крови с помощью серологического анализа, соответствующего стандарту качества. Анализ на HBsAg может быть повторен минимум через 6 мес после первого положительного теста для подтверждения хронической HBV-инфекции. Тестирование инфицированных детей в первые 6 мес жизни затруднено, поскольку ДНК HBV и HBsAg могут временно определяться при рождении или в первые несколько месяцев жизни и могут не отражать хроническую инфекцию HBV. Дети должны проходить тестирование на HBsAg в 6–12 мес, чтобы снизить риск ложноположительных результатов [24].

В отличие от взрослых пациентов, у которых эластография практически заменила инвазивную диагностику для оценки степени воспалительной активности в печени, стадии фиброза и определения показаний к лечению, у детей по-прежнему считается стандартным тестом гистологическое исследование ткани печени [10]. Несмотря на инвазивность этой процедуры, низкий риск развития осложнений при выполнении подготовленными специалистами делает ее безопасной для детей. Эластография у подростков и детей с хронической HBV-инфекцией формально пока считается невалидизированной, однако исследования по оценке метода эластографии у детей с иными хроническими заболеваниями печени показали ее надежность в определении стадий фиброза [25–27].

### Лечение при хронической HBV-инфекции

Цель противовирусной терапии как у взрослых, так и у детей с хронической HBV-инфекцией — эффективное и устойчивое подавление репликации HBV для снижения риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 10, 24, 28].

Основная цель: повышение выживаемости и улучшение качества жизни путем предотвращения про-

Таблица 3. Интерпретация вирусологических показателей HBV-инфекции

Table 3. Interpretation of virological indicators of HBV infection

Маркер	Значение
HBsAg	Поверхностный антиген HBV. Основной скрининговый показатель HBV-инфекции. Генноинженерный HBsAg используется в вакцинах
HBsAb IgG	Показатель иммунитета к HBV — или реконвалесценция после острого вирусного гепатита В, или успешная вакцинация от гепатита В
HBcAb (или анти-HBcor) IgG	Подтверждение инфицированности вирусом гепатита В — текущей или перенесенной
HBcAb (или анти-HBcor) IgM	Маркер острой инфекции, вызванной HBV
HBeAg	Антиген оболочки ядра HBV, отражает наличие вируса в крови, зависит от генотипа вируса. Маркером репликации в настоящее время не служит
HBeAb IgG	Показатель сероконверсии HBeAg, типичен для генотипа D HBV
ДНК HBV	Прямой маркер репликации вируса

грессирования заболевания и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Дополнительные цели:

- предотвращение передачи инфекции от матери ребенку;
- предотвращение реактивации гепатита В;
- профилактика и лечение внепеченочных проявлений, связанных с HBV;
- регрессия фиброза и стабилизация цирроза (у пациентов с установленным прогрессирующим фиброзом или циррозом).

*Конечные точки терапии:*

- индукция длительного подавления уровней ДНК HBV (уровень подавления ДНК HBV, который должен быть достигнут для достижения этих целей, не определен, но подразумевается, что чем он ниже, тем лучше);
- индукция элиминации HBeAg с сероконверсией на HBeAb или без нее у HBeAg-положительных пациентов;
- биохимический ответ — нормализация уровня аланинаминотрансферазы;
- элиминация HBsAg с сероконверсией на HBeAb или без нее («функциональное излечение», что указывает на глубокое подавление репликации HBV и экспрессии вирусного белка).

Имеющиеся доступные для лечения HBV-инфекции нуклеозидные/нуклеотидные аналоги позволяют достичь элиминации HBsAg и сероконверсии на HBeAb менее чем у 1% взрослых и у 1–6% детей. Увеличение продолжительности терапии повышает частоту сероконверсии HBsAg [29].

Исследуются новые стратегии комбинированного лечения хронического гепатита В, нацеленные на устранение всех репликативных интермедиатов, включая ковалентно замкнутую кольцевую ДНК в ядре, что позволяет надеяться на принципиальные изменения терапевтической стратегии при HBV-инфекции [30, 31].

*Показания к лечению взрослых пациентов с HBV-инфекцией сформулированы Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) в 2017 г. следующим образом:*

- все пациенты с HBeAg-положительным или отрицательным хроническим гепатитом В с ДНК HBV >2000 МЕ/мл, уровнем аланинаминотрансферазы выше верхней границы нормы и/или наличием как минимум умеренного воспаления или фиброза печени;
- пациенты с компенсированным или декомпенсированным циррозом нуждаются в лечении при любом уровне ДНК HBV и любом уровне аланинаминотрансфераза (пациенты с ДНК HBV >20 000 МЕ/мл и уровнем аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы должны начинать лечение независимо от степени фиброза);

- пациенты с HBeAg-положительной хронической HBV-инфекцией, стабильно нормальным уровнем аланинаминотрансферазы и высоким уровнем ДНК HBV в возрасте старше 30 лет могут лечиться независимо от тяжести гистологических поражений печени;
- пациенты с HBeAg-положительной или HBeAg-негативной хронической HBV-инфекцией и неблагоприятным семейным анамнезом по гепатоцеллюлярной карциноме или циррозу и с внепеченочными проявлениями могут лечиться даже в отсутствие стандартных показаний к лечению [8].

Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к лечению немного. Имеются рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [28, 32].

Во всех руководствах решение о начале лечения основано на комбинированной оценке:

- стадии заболевания печени;
- концентрации ДНК HBV и уровня аланинаминотрансферазы;
- статуса HBeAg;
- а также семейного анамнеза по гепатоцеллюлярной карциноме, сопутствующей ВИЧ-инфекции, других заболеваний печени.

*Независимо от возраста терапия рекомендуется следующим пациентам:*

- при наличии цирроза печени;
- при наличии активного гепатита (HBeAg-положительным или HBeAg-негативным) с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы и ДНК HBV, гистологическими признаками воспаления и фиброза.

AASLD рекомендует лечение HBeAg-положительных подростков и детей с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы и с измеряемой концентрацией ДНК HBV, без указания продолжительности повышения уровня фермента (большинство исследований основаны на повышении аланинаминотрансферазы более чем в 1,3 раза выше верхней границы нормы в течение ≥6 мес) [32].

Рекомендации ESPGHAN: лечение начинается при стойком повышении уровня аланинаминотрансферазы в течение минимум 6 мес у HBeAg-положительных подростков и детей или в течение минимум 12 мес у HBeAg-негативных подростков и детей при наличии хотя бы умеренного воспаления и фиброза, выявленного по результатам гистологического исследования ткани печени [28].

APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) рекомендует лечение HBeAg-положительных подростков и детей при концентрации ДНК HBV >20 000 МЕ/мл и аланинаминотрансферазы

более чем в 2 раза выше верхней границы нормы в течение более чем 12 мес, и при HBeAg-негативном гепатите с уровнем аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы в случае, если ДНК HBV >2000 МЕ/мл [33].

Семейный анамнез по гепатоцеллюлярной карциноме служит дополнительным фактором, определяющим показания к проведению лечения (ESP-GHAN, APASL).

*Лечение рекомендовано как взрослым, так и детям:*

- пациентам с молниеносной или тяжелой острой HBV-инфекцией;
- HBsAg-позитивным пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию или химиотерапию;
- HBsAg-позитивным пациентам, которым предстоит трансплантация печени;
- пациентам, получающим трансплантаты от HBsAb-позитивных доноров [28, 32, 33].

**Противовирусная терапия.** За последние три десятилетия после появления новых противовирусных препаратов результаты лечения больных хронической HBV-инфекцией изменились. Помимо интерферона-альфа и пегилированного интерферона-альфа (PegIFN-α) разработаны нуклеозидные или нуклеотидные аналоги с низким (ламивудин, адефовир, телбивудин) и высоким (тенофовир, энтекавир) генетическими барьерами устойчивости. Нуклеозидные и нуклеотид-

ные аналоги — это мощные ингибиторы репликации HBV, которые используются длительно или в качестве курсового лечения (в сочетании с интерфероном или без него) с целью получения устойчивого вирусологического ответа после окончания терапии [10, 28].

IFN-α и PegIFN-α действуют как иммуномодуляторы и применяются определенным курсом с целью индукции иммунологического контроля за инфекцией и достижения длительного подавления репликации вируса после окончания лечения. Терапия интерферонами обусловлена высокими показателями элиминации HBsAg [29].

Однако терапия интерферонами имеет ряд побочных эффектов и поэтому не назначается:

- младенцам и беременным женщинам,
- людям с аутоиммунными заболеваниями,
- при декомпенсированном циррозе,
- при неконтролируемом психическом заболевании,
- пациентам с тяжелой цитопенией,
- при наличии тяжелых заболеваний сердца,
- при неконтролируемых судорожных синдромах.

В настоящее время для лечения взрослых пациентов с хроническим гепатитом В используются следующие препараты:

- Интерфероны:
  - PegIFN-α;

Таблица 4. Противовирусные препараты, разрешенные у детей с хронической HBV-инфекцией [10]

Table 4. Antiviral drugs approved in children and adolescents with chronic HBV infection [10]

Препарат	Возраст, в котором препарат одобрен	Дозы	Способ введения
IFN-α-2b*	Старше 1 года (в России — с 1 года)	6 млн МЕ/м <sup>2</sup> 3 раза/неделю	Подкожные инъекции
PegIFN-α-2a	Старше 3 лет	180 мкг/1,73 м <sup>2</sup> 1 раз/неделю	Подкожные инъекции
PegIFN-α-2b	Не одобрен	—	—
Ламивудин**	Старше 3 лет (в России разрешен детям с ВИЧ-инфекцией, при HBV - от 18 лет и старше)	3 мг/кг/сут (максимально 100 мг/сут)	Раствор 5 мг/мл или таблетки 100 мг (только для лечения ВИЧ-инфекции)
Энтекавир	Старше 2 лет (в России — с 18 лет)	При массе тела 10–30 кг: 0,015 мг/кг/сут (максимально 0,5 мг); при весе >30 кг: 0,5 мг/сут	Раствор 0,05 мг/мл или таблетки 0,5 мг и 1 мг (не одобрен в РФ)
Адефовир***	Старше 12 лет	10 мг/сутки	Таблетки 10 мг
Тенофовира* дизопроксила фумарат	Старше 2 лет (в России — с 12 лет)	300 мг/сутки	Порошок 40 мг в 1 г; таблетки 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг Для HBV в России одобрена только дозировка 300 мг
Тенофовира* алафенамид	Старше 12 лет (в России — с 12 лет)	25 мг/сут	Таблетки 25 мг
Телбивудин	Не одобрен	—	—

*Примечание.* \* — одобрен в России для лечения хронического гепатита В у детей и подростков. IFN-α — интерферон-альфа; PegIFN-α — пегилированный интерферон-альфа;

\*\* — не одобрен в РФ у детей и подростков (только с 18 лет);

\*\*\* — адефовир не одобрен в РФ.



- Противовирусные препараты:
  - с низким барьером устойчивости к HBV:
    - › ламивудин (ЛАМ),
    - › адефовир дипивоксил (АДВ),
    - › тельбивудин (ТБВ);
  - с высоким барьером устойчивости к HBV:
    - › энтекавир (ЕТВ),
    - › тенофовира дизопротексил фумарат (ТДФ),
    - › тенофовира алафенамид (ТАФ).

В качестве предпочтительной начальной терапии EASL, AASLD и ВОЗ рекомендуют тенофовир (ТДФ или ТАФ) или энтекавир. Препараты интерферона-альфа рассматриваются APASL, EASL и AASLD в качестве терапии второй линии [8, 28, 32, 33].

*Для лечения хронической инфекции HBV у детей рекомендованы:*

- интерферон-альфа (одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA, Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) детям от 1 года и старше);
- PegIFN- $\alpha$ -2b (одобрен EMA в 2017 г. для применения у детей старше 3 лет);
- энтекавир (рекомендован ВОЗ, EMA в возрасте 2 лет и старше, в России от 18 лет и старше);
- тенофовира диспроксил фумарат (одобрен EMA в 2019 г. детям в возрасте 2 лет и старше, в России от 12 лет и старше) и тенофовира алафенамид (для детей в возрасте 12 лет и старше с массой тела более 35 кг – одобрение EMA от 2018 г., одобрение МЗ РФ от 2019 года);
- ламивудин (одобрен для детей в возрасте 3 лет и старше, в России от 18 лет и старше).

В табл. 4 приведены данные о препаратах, используемых при лечении хронического гепатита В, в том числе у детей в России.

Преимущества интерферона-альфа и PegIFN- $\alpha$  для применения у детей по сравнению с нуклеозидными и нуклеотидными аналогами заключаются в предсказуемой конечной продолжительности лечения и отсутствии вирусной резистентности. Однако применение интерферонов сопряжено с трудностями введения – подкожные инъекции (3 раза в неделю для интерферона-альфа или один раз в неделю для PegIFN- $\alpha$ ) и высоким риском развития осложнений. AASLD предполагает, что использование PegIFN- $\alpha$ -2a, в связи с тем, что он вводится 1 раз в неделю, следует рассматривать для детей старше 5 лет с хронической HBV-инфекцией.

**Оценка эффективности лечения.** Выделяют вирусологический, серологический, биохимический и гистологический ответ на лечение. Оценка эффективности лечения проводится в определенных точках во время его проведения и после окончания терапии.

*Показатели, которые определяют при оценке эффективности лечения:*

- уменьшение количества HBV ДНК в сыворотке крови до неопределяемого уровня;
- элиминация HBeAg;
- нормализация уровня аланинаминотрансферазы.

**Оценка вирусологического ответа.** Для пациентов, получающих аналоги нуклеозидов/нуклеотидов:

- *вирусологический ответ* – не обнаруживаемый в сыворотке уровень ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции с пределом обнаружения 10 МЕ/мл;
- *первичное отсутствие ответа* – снижение в сыворотке количества ДНК HBV менее чем на один  $\log^{10}$  через 3 мес терапии;
- *частичный вирусологический ответ* – уменьшение количества ДНК HBV более чем на один  $\log^{10}$  МЕ/мл, но обнаруживаемая ДНК HBV после минимум 12 мес терапии;
- *вирусологический прорыв* – подтвержденное повышение количества ДНК HBV более чем на один  $\log^{10}$  МЕ/мл по сравнению с наименьшим значением ДНК HBV на фоне терапии (может предшествовать биохимическому прорыву, характеризующемуся повышением уровня аланинаминотрансферазы);
- *устойчивость HBV к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов* характеризуется выявлением вариантов HBV с мутациями, которые снижают восприимчивость к препаратам;
- *устойчивый вирусологический ответ вне терапии* может быть определен как уровни ДНК HBV в сыворотке крови  $<2000$  МЕ/мл в течение минимум 12 мес после окончания терапии (для пациентов, которые закончили прием препаратов).

Для пациентов, получающих интерферонотерапию (PegIFN- $\alpha$ ):

- *вирусологический ответ* – уровень HBV ДНК  $<2000$  МЕ/мл в сыворотке крови через 6 мес лечения и в конце терапии;
- *устойчивый вирусологический ответ* – уровень HBV ДНК в сыворотке крови  $<2000$  МЕ/мл в течение не менее 12 мес после окончания терапии.

**Оценка серологического ответа.** Серологический ответ на HBeAg:

- элиминация HBeAg и сероконверсия на HBeAb – только для HBeAg-позитивных пациентов;
- элиминация HBsAg и сероконверсия на HBsAb – для всех пациентов.

**Оценка биохимического ответа:** нормализация уровня аланинаминотрансферазы (при традиционной верхней границе нормы около 40 ЕД/л). Поскольку активность этого фермента часто вариабельна, для подтверждения устойчивого биохимического ответа после лечения требуется определение аланинаминотрансферазы не реже одного раза в 3 мес в течение минимум 1 года после окончания лечения.

**Оценка гистологического ответа:** снижение некро-воспалительной активности (более чем на 2 балла

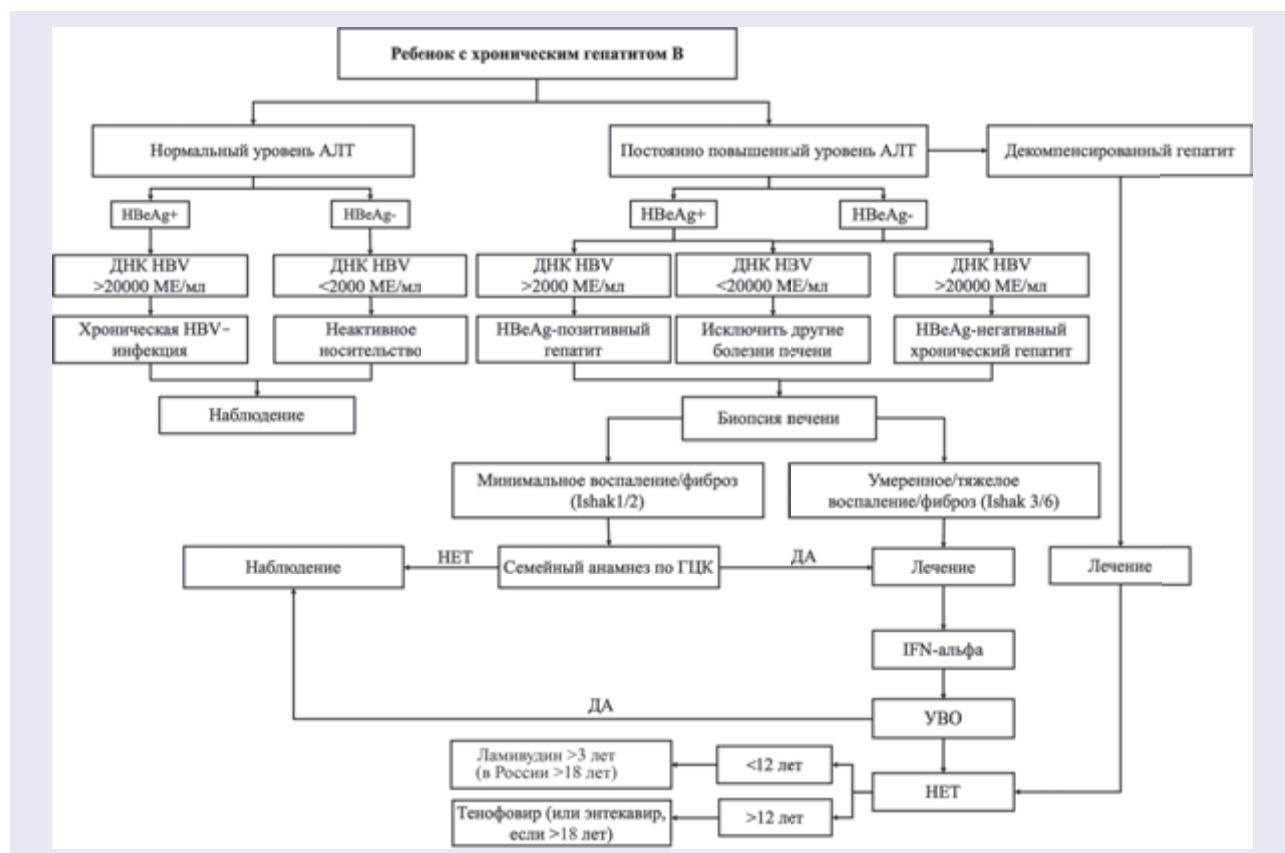


Рис. 4. Алгоритм ведения и лечения детей с хроническим гепатитом В [28]. Рисунок автора.

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Fig. 4. The treatment algorithm for children with chronic hepatitis B [28]. Drawing by the author.

по индексу гистологической активности или по системе Ishak) без прогрессирования фиброза по сравнению с гистологическими данными, полученными до лечения. Хороший ответ ожидается при:

- более высоком индексе гистологической активности;
- исходно повышенном уровне аланинаминотрансферазы;
- более низких исходных концентрациях ДНК HBV.

В целом проблема уровня аланинаминотрансферазы и HBV-инфекции у детей изучена не полностью, нет глобальных баз данных по инфицированности и течению инфекции в детском возрасте, не валидизирован ряд диагностических тестов, нет четких рекомендаций по времени начала терапии, выбору препаратов и схемы лечения. Необходимы дальнейшие исследования в разных странах мира с созданием международного сотрудничества, для получения новых знаний о лучшей практике ведения и лечения детей с HBV-инфекцией.

**Мониторинг пациентов с HBV-инфекцией, которые не получают терапию (рекомендации EASL-2017 для взрослых пациентов) [8].**

Пациенты моложе 30 лет с НВсAg-положительной хронической HBV-инфекцией, не соответствующие ни одному из показаний к лечению, должны наблю-

даться не реже одного раза в 3–6 мес с контролем следующих показателей:

- уровень аланинаминотрансферазы — не реже одного раза в 3 месяца;
- ДНК HBV в сыворотке крови — каждые 6–12 мес;
- степень тяжести фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров — каждые 12 мес.

Пациенты с НВсAg-негативной хронической HBV-инфекцией и уровнем ДНК HBV в сыворотке крови <2000 МЕ/мл, состояние которых не соответствует ни одному из показаний к лечению, должны проходить обследование каждые 6–12 мес с контролем следующих показателей:

- уровень аланинаминотрансферазы — каждые 6–12 мес;
- ДНК HBV в сыворотке крови каждые 2–3 года;
- степень тяжести фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров — каждые 2–3 года.

**Количество HBsAg:**

- при уровне <1000 МЕ/мл — контроль аланинаминотрансферазы 1 раз в год, определение ДНК HBV и оценка степени тяжести фиброза с использованием неинвазивных маркеров каждые 3 года;
- при уровне >1000 МЕ/мл — контроль аланинаминотрансферазы каждые 6 мес, определение ДНК HBV и оценка степени тяжести фиброза

с использованием неинвазивных маркеров каждые 2 года.

Пациенты с НВеAg-негативной хронической HBV-инфекцией и уровнем ДНК HBV в сыворотке крови  $>2000$  МЕ/мл, не имеющие показаний к лечению, должны наблюдаться каждые 3 мес в течение первого года и далее каждые 6 мес с контролем следующих показателей:

- уровень аланинаминотрансферазы не реже одного раза в 3 мес в течение первого года и далее каждые 6 мес;

- уровень ДНК HBV в сыворотке крови ежегодно в течение не менее 3 лет;

- степень тяжести фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров ежегодно в течение не менее 3 лет.

### Мониторинг HBV-инфекции у детей

До, во время и после проведения противовирусного лечения необходим мониторинг тех же показателей, что и у взрослых с хронической HBV-инфекцией. Частота оценки этих показателей зависит от степени тяжести фиброза печени, серологического профиля пациента (НВеAg-позитивный или НВеAg-негативный), а также уровня аланинаминотрансферазы и ДНК HBV.

*Рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)*

предлагают следующий план мониторинга детей с хронической HBV-инфекцией (рис. 4) [28].

- НВеAg-позитивные пациенты с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы: определение активности аланинаминотрансферазы и уровня ДНК HBV каждые 3–4 мес в течение не менее 1 года для установления показаний к терапии;

- НВеAg-позитивные пациенты с нормальным уровнем аланинаминотрансферазы: определение активности аланинаминотрансферазы и уровня ДНК HBV каждые 6 мес.

- НВеAg-негативные пациенты: определение активности аланинаминотрансферазы и уровня ДНК HBV каждые 3–4 мес в течение не менее 1 года для исключения НВеAg-негативного активного гепатита;

- дети, получающие терапию: мониторинг эффективности, безопасности и приверженности к терапии проводится индивидуально.

### Заключение

Несмотря на повсеместную вакцинацию детей против гепатита В, проблема этого заболевания остается довольно актуальной. Имеются значительные трудности как в диагностике, так и лечении заболевания, хотя появление препаратов прямого противовирусного действия для лечения детей и подростков обусловило значительный прорыв в борьбе с этой инфекцией.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015; 479–480: 672–686. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.031
2. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016; 64: S4–S16. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.027
3. Lucifora J., Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA—The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016; 64: S41–S48. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.009
4. Gupta E., Bajpai M., Sharma P., Shah A., Sarin S. Unsafe injection practices: a potential weapon for the outbreak of blood borne viruses in the community. *Ann Med Health Sci Res* 2013; 3: 177–81. DOI: 10.4103/2141-9248.113657
5. Nishioka Sde A., Gyorkos T.W., Joseph L., Collet J.P., Maclean J.D. Tattooing and risk for transfusion-transmitted diseases: the role of the type, number and design of the tattoos, and the conditions in which they were performed. *Epidemiol Infect* 2002; 128: 63–71. DOI: 10.1017/s0950268801006094
6. Bertolotti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64: S71–S83. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.026
7. Maini M.K., Gehring A.J. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64 (1 Suppl): S60–S70. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.028
8. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017; 67 (2): 370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
9. Li Y., Si L., Zhai Y., Hu Y., Hu Z., Bei J.-X. et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nat Commun* 2016; 7: 11664. DOI: 10.1038/ncomms11664
10. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., Siberry G., Chang M.H., Thorne C. et al. Viral hepatitis in children and adolescents 1 Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4 (6): 466–476. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1
11. Mason W.S., Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O. et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterol* 2016; 151: 986–998. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012
12. Cornberg M., Wong V.W., Locarnini S., Brunetto M., Janssen H.L., Chan H.L. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017; 66(2): 398–411. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.009
13. Belhassen-García M., Pérez Del Villar L., Pardo-Lledias J., Gutiérrez Zufiaurre M.N., Velasco-Tirado V., Cordero-Sánchez M. et al. Imported transmissible diseases in minors coming to Spain from low-income areas. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(4): 370.e5–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.024
14. Gupta S., Gupta R., Joshi Y.K., Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. *Intervirology* 2008; 51: 7–13. DOI: 10.1159/000118790
15. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48(2): 335–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011

16. Raffetti E., Fattovich G., Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016; 36: 1239–1251. DOI: 10.1111/liv.13142
17. Arends P., Sonneveld M.J., Zoutendijk R., Carey I., Brown A., Fasano M. et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015; 64: 1289–1295. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307023
18. Papatheodoridis G.V., Dalekos G.N., Yurdaydin C., Buti M., Goulis J., Arends P. et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62(2): 363–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045
19. Kim, J.H., Kim Y.D., Lee M., Jun B.G., Kim T.S., Suk K.T. et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol* 2018; 69(5): 1066–1073. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.018
20. Bortolotti F., Guido M., Bartolacci S., Cadrobbi P., Crivellaro C., Noventa F. et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatol* 2006; 43: 556–62. DOI: 10.1002/hep.21077
21. Brown R.S. Jr., McMahon B.J., Lok A.S., Wong J.B., Ahmed A.T., Mouchli M.A. et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 319–33. DOI: 10.1002/hep.28302
22. Lin X., Guo Y., Zhou A., Zhang Y., Cao J., Yang M. et al. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population: a hospital-based study and a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(9): 897–903. DOI: 10.1097/INF.0000000000000315
23. Pan C.Q., Duan Z., Dai E., Zhang S., Han G., Wang Y. et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374(24): 2324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1508660
24. WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization, 2017; 204.
25. Awad M.E-D., Shiha G.E., Sallam F.A., Mohamed A., El Tawab A. Evaluation of liver stiffness measurement by fibroscan as compared to liver biopsy for assessment of hepatic fibrosis in children with chronic hepatitis C. *J Egypt Soc Parasitol* 2013; 43: 805–819.
26. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimallesvaran S., Basso M.S., Dhanwan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 72–76. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826f2760
27. Lee C.K., Mitchell P.D., Raza R., Harney S., Wiggins S.M., Jonas M.M. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. *J Pediatr* 2018; 198: 84–89.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.02.062
28. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S., Socha P., Vajro P., Lacaille F. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59(4): 814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016
29. Jonas M.M., Lok A.S., McMahon B.J., Brown R.S. Jr., Wong J.B., Ahmed A.T. et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 307–18. DOI: 10.1002/hep.28278
30. Durantel D., Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016; 64(Suppl): S117–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.016
31. Xia Y., Liang T.J. Development of direct-acting antiviral and host-targeting agents for treatment of HBV infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 311–24. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.057
32. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatol* 2018; 67: 1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
33. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., Abbas Z., Chan H.L., Chen C.J. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10(1): 1–98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4

Поступила: 11.10.19

Received on: 2019.10.11

#### Конфликт интересов:

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

#### Conflict of interest:

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



## Особенности содержания хрома, марганца, меди и цинка в плазме и эритроцитах у матерей и их новорожденных при угрозе прерывания беременности в анамнезе

В.В. Софронов<sup>1</sup>, А.В. Волошин<sup>2</sup>, Г.Ш. Скворцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>Институт физики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования России, Казань, Россия

## The content of chromium, manganese, copper and zinc in plasma and red blood cells in mothers and their newborns with a threatened pregnancy in the anamnesis

V.V. Sofronov<sup>1</sup>, A.V. Voloshyn<sup>2</sup>, G.Sh. Skvortsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Physics of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education of Kazan (Volga Federal University), Kazan, Russia

**Цель исследования.** Изучить изменения концентрации элементов, относящихся к переходным металлам — хром, марганец, медь, цинк — в сыворотке и эритроцитах периферической крови, а также соответствующих индексов клеточно-мембранной проницаемости, у рожениц и их новорожденных при наличии угрозы прерывания беременности в анамнезе.

**Характеристика детей и методы исследования.** Под наблюдением находились 97 пар доношенных новорожденных и их матерей. Основную (1-ю) группу составили 57 пар мать—ребенок с угрозой прерывания текущей беременности, контрольную (2-ю) группу — 40 условно здоровых пар мать—ребенок. Концентрацию химических элементов в плазме и эритроцитах крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Статистическая обработка данных состояла из двух этапов. Вначале определяли параметры с достоверным изменением концентрации элементов, при наличии угрозы прерывания беременности. Затем рассчитывали величины связей между всеми параметрами для каждого элемента.

**Результаты.** В организме рожениц, перенесших угрозу прерывания беременности, выявлено увеличение концентраций хрома, марганца и цинка по сравнению с таковыми у здоровых рожениц. Показано, что наиболее активное участие в компенсаторных механизмах сохранения беременности принимают цинк и хром. У новорожденных, родившихся от матерей с угрозой прерывания беременности, отмечено увеличение внутриклеточного марганца на фоне уменьшения его в плазме; кроме того, наблюдалось увеличение концентрации меди в плазме. Выявлено различие в работе мембраны эритроцитов у матерей и новорожденных в отношении меди.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, роженицы, угроза прерывания беременности, микроэлементы хром, марганец, цинк, медь, плазма крови, эритроциты, индекс клеточно-мембранной проницаемости.

**Для цитирования:** Софронов В.В., Волошин А.В., Скворцова Г.Ш. Особенности содержания хрома, марганца, меди и цинка в плазме и эритроцитах у матерей и их новорожденных при угрозе прерывания беременности в анамнезе. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 61–66. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-61-66

**Objective.** To study the changes in concentration of transition metals — chrome, manganese, copper and zinc — in peripheral blood serum and erythrocytes of women in labor and their newborns with the history of threatened pregnancy. To study the cell-membrane permeability indices.

**Characteristics of children and research methods.** The authors selected 97 couples of the full-term newborns and their mothers. The test group (Group 1) included 57 couples with threatened pregnancy. The control group (Group 2) included 40 conditionally healthy couples of mother and child. The concentrations of chemical elements were determined in plasma and red blood cells by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). There were two stages of statistical processing. Initially, there were determined the parameters with a reliable change in the concentration of elements in women with threatened pregnancy. Then, the scientists calculated the relation values between all parameters for each element.

**Results.** We observed the increase in concentration of chrome, manganese and zinc in the women in labor with the threatened pregnancy as compared to healthy women in labor. At the same time, zinc and chrome take the most active part in compensatory mechanisms of preservation of pregnancy. We observed the increase in intracellular manganese against the background of its reduction in plasma in the newborns born from mothers with threatened pregnancy. At the same time, the authors found the difference in the functioning of the erythrocyte membrane in relation to copper in mothers and newborns.

**Key words:** newborns, women in labor, the threat of termination of pregnancy, trace elements chromium, manganese, zinc, copper, blood plasma, red blood cells, cell-membrane permeability index.

**For citation:** Sofronov V.V., Voloshyn A.V., Skvortsova G.Sh. The content of chromium, manganese, copper and zinc in plasma and red blood cells in mothers and their newborns with a threat of termination of pregnancy in the anamnesis. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(4): 61–66 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-61-66

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Софронов Валерий Викторович — д.м.н., проф. кафедры пропаганды детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1773-4794 e-mail: vvsofronov@mail.ru

420009 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Волошин Александр Викторович — доц. кафедры общей физики Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-7044-2782

Скворцова Галия Шакировна — доц. кафедры математического анализа Института механики и математики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-1581-3843

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Угроза прерывания беременности, отражающая неблагоприятное в состоянии здоровья женщины, — одна из предпосылок преждевременных родов, влияющих на уровень перинатальной смертности и заболеваемости [1]. Среди установленных социально-экономических, медико-биологических, акушерских факторов достаточно часто причина возникновения угрозы прерывания беременности остается невыявленной, что предопределяет поиск неустановленных патогенетических звеньев и механизмов, которые могут способствовать разработке способов прогнозирования и предотвращения преждевременных родов [1, 2]. В частности, это относится к изменениям элементного статуса роженицы [3–10].

**Цель исследования:** изучить изменения концентрации элементов, относящихся к переходным металлам — хром (Cr), марганец (Mn), медь (Cu), цинк (Zn), в сыворотке и эритроцитах периферической крови, а также соответствующих индексов клеточно-мембранной проницаемости у рожениц и их новорожденных при наличии угрозы прерывания беременности в анамнезе.

### Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 97 пар доношенных новорожденных и их матерей. Основную группу (1-ю) составили 57 пар с угрозой прерывания текущей беременности, контрольную (2-ю) группу — 40 условно здоровых пар мать–ребенок. Указаны максимальные количества наблюдений для каждой группы, но, ввиду выпадения данных для некоторых параметров, количество в группах варьирует.

Образцы крови у детей брали при поступлении в отделение патологии новорожденных или в роддоме в первые 3 дня жизни с письменного согласия родителей. Анамнестические данные получены из выписок родильного дома.

Концентрацию химических элементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС) на оборудовании центра коллективного пользования Казанского федерального университета [11]. Используя полученные количественные значения концентрации элементов в плазме и эритроцитах периферической крови, вычисляли индекс мембранной проницаемости эритроцита как отношение концентрации элемента в эритроцитах к его концентрации в плазме.

Статистическую обработку полученных данных проводили в институте математики и механики Казанского федерального университета, в программной среде Excel. Проведено сравнение групповых средних количественных признаков для двух указанных групп по следующим элементам: хром, марганец, медь, цинк, а также соответствующих индексов клеточно-мембранной проницаемости. Для выбора критериев сравнения была проведена проверка всех массивов данных на нормальность распределения. По полученным результатам был сделан вывод об отсутствии нормальности распределений для боль-

шинства групп элементов. Поэтому для доказательства однородности выборок был использован непараметрический метод Колмогорова–Смирнова. В качестве характеристики средних величин приведены значения медиан. Этот статистический критерий подтверждает гипотезу о равенстве распределений, если достигнутые уровни значимости ( $p$ ) более 5%, т.е.  $p > 0,05$ . В противном случае гипотеза отвергается.

Полученные результаты дают информацию об общем изменении концентрации элементов при угрозе прерывания беременности, однако рассмотрение непосредственно изменения связей между параметрами для каждого элемента даст более подробную информацию о происходящих при этом процессах. Расчет сил связей проводился отдельно для каждого элемента внутри группы. При построении корреляционных плеяд (рис. 1–4) очень сильная корреляция

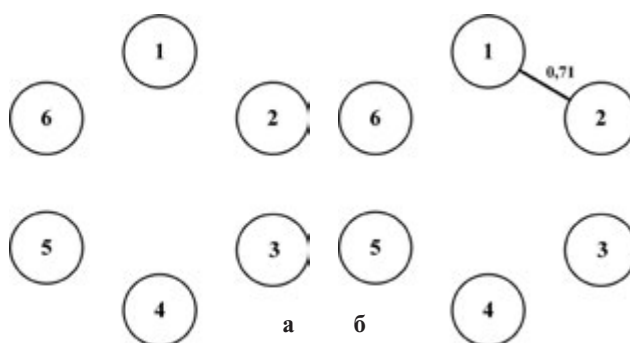


Рис. 1. Корреляционные плеяды антенатального анамнеза для хрома.

а — 2-я группа (контроль), б — 1-я группа.

Здесь и на рис. 2–4: 1 — плазма (мать); 2 — эритроциты (мать); 3 — индекс клеточно-мембранной проницаемости (мать); 4 — плазма (ребенок); 5 — эритроциты (ребенок); 6 — индекс клеточно-мембранной проницаемости (ребенок).

Fig. 1. Correlative pleiades antenatal history for chromium.

а — group 2 (control), б — group 1.

Here and in fig. 2–4: 1 — plasma (mother); 2 — red blood cells (mother); 3 — cell-membrane permeability index (mother); 4 — plasma (child); 5 — red blood cells (child); 6 — cell membrane permeability index (child).

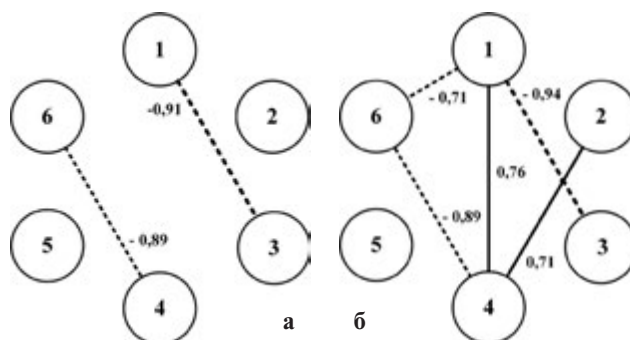


Рис. 2. Корреляционные плеяды антенатального анамнеза для марганца.

а — 2-я группа (контроль), б — 1-я группа.

Fig. 2. Correlative pleiades antenatal history for manganese.

а — group 2 (control), б — group 1.

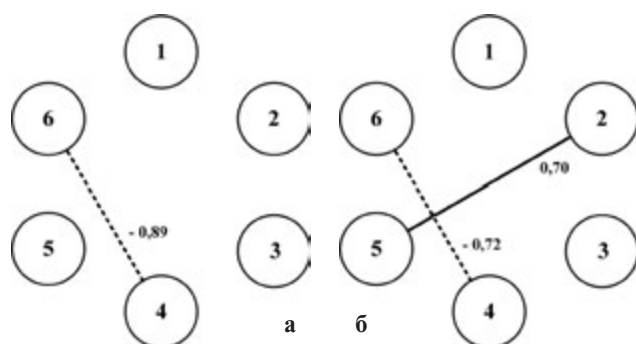


Рис. 3. Корреляционные плеяды антенатального анамнеза для меди.

а – 2-я группа (контроль), б – 1-я группа.

Fig. 3. Correlative pleiades antenatal history for copper.

а – group 2 (control), б – group 1.

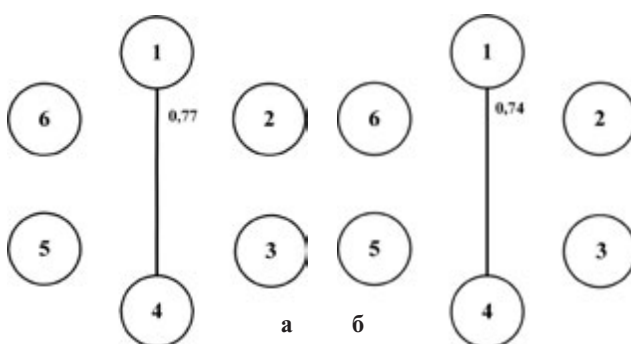


Рис. 4. Корреляционные плеяды антенатального анамнеза для цинка.

а – 2-я группа (контроль), б – 1-я группа.

Fig. 4. Correlative pleiades antenatal history for zinc.

а – group 2 (control), б – group 1.

Таблица 1. Результаты сравнения распределения признаков элемента хром

Table 1. The results of the comparison of the distribution of signs of the element chromium

Элемент хром, мкг/л	Группирующий признак		$P_{1-2}$
	1	2	
Мать			
Плазма	137	117	<0,025
Эритроциты	416	303	<0,005
ИКМП	2,35	2,23	>0,10
Ребенок			
Плазма	137	133	>0,10
Эритроциты	410	355	>0,10
ИКМП	2,79	2,28	>0,10

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ИКМП – индекс клеточно-мембранной проницаемости.

Таблица 2. Результаты сравнения распределения признаков элемента марганец

Table 2. The results of the comparison of the distribution of signs of the element manganese

Элемент марганец, мкг/л	Группирующий признак		$P_{1-2}$
	1	2	
Мать			
Плазма	4,65	2,98	<0,025
Эритроциты	46,8	50,5	>0,10
ИКМП	10,6	14,6	<0,10
Ребенок			
Плазма	6,93	8,44	<0,005
Эритроциты	82,1	68,3	<0,005
ИКМП	12,3	7,74	<0,005

Таблица 3. Результаты сравнения распределения признаков элемента медь

Table 3. The results of the comparison of the distribution of signs of the element copper

Элемент медь, мкг/л	Группирующий признак		$P_{1-2}$
	1	2	
Мать			
Плазма	1557	1502	>0,10
Эритроциты	504	495	>0,10
ИКМП	0,326	0,270	>0,10
Ребенок			
Плазма	316	277	>0,10
Эритроциты	677	580	<0,01
ИКМП	2,05	2,24	>0,10

Таблица 4. Результаты сравнения распределения признаков элемента цинк

Table 4. The results of the comparison of the distribution of signs of the element zinc

Элемент цинк, мкг/л	Группирующий признак		$p_{1-2}$
	1	2	
Мать			
Плазма	449	342	<0,001
Эритроциты	9390	7254	<0,005
ИКМП	23,1	25,5	<0,05
Ребенок			
Плазма	493	546	>0,10
Эритроциты	1562	1812	>0,10
ИКМП	3,05	3,06	>0,10

параметров соответствует значению в пределах от 1 до 0,9 (толстая линия), сильная – от 0,7 до 0,89 (тонкая линия). Для отрицательных связей использовали тип линий прерывистый, для положительных – сплошной. На рис. 1–4 приведены корреляционные плеяды антенатального анамнеза.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1–4 представлены результаты сравнения распределений количественных признаков для химических элементов с соответствующими уровнями значимости выбранных критериев. В таблицах в столбцах «группа – 1, 2» приводятся количественные значения элемента (медианы).

Как видно из табл. 1, приведенные статистические критерии для хрома в плазме и эритроцитах матери имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равенства распределений отвергаются, количество хрома в плазме и эритроцитах матери достоверно увеличивается при угрозе прерывания беременности. При этом уровень хрома в плазме и эритроцитах новорожденного, а также индексы мембранной проницаемости матери и новорожденного достоверно не отличаются. Это свидетельствует о неизменности обменных процессов с участием данного элемента у новорожденного.

На рис. 1 представлены корреляционные плеяды антенатального анамнеза для элемента хром. Корреляционный анализ данных 2-й группы установил отсутствие сильных и очень сильных связей. В 1-й группе возникла сильная связь между параметрами 1–2. Появление сильной связи 1–2 может свидетельствовать о необходимости дополнительного количества элемента для участия в адаптационных процессах у матери в случае угрозы прерывания беременности, поскольку хром нормализует метаболизм сахаров и оказывает иммуномодулирующее действие [6]. Возможно, поступление хрома в кровь осуществляется за счет депо: почки, печень [3]. Однако повышение уровня хрома для ребенка нежелательно, так как хром накапливается в тканях головного мозга, что может вызвать отклонение в его развитии [7].

Приведенные в табл. 2 статистические критерии для марганца с параметрами плазма–мать и плазма/эритроциты/ИКМП–ребенок имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равенства распределений отвергаются. В плазме матери при угрозе прерывания беременности количество марганца увеличивается. У новорожденного регистрируется усиление транспорта элемента в клетку при относительно низких содержаниях в плазме, что обеспечивает достоверно более высокое содержание внутриклеточного элемента по сравнению с таковым в контрольной группе. При этом уровень марганца в эритроцитах и индекс мембранной проницаемости матери достоверно не отличаются, что вместе с изменениями концентраций элемента в эритроцитах новорожденного свидетельствует о селективной передаче марганца от матери к плоду (новорожденному).

На рис. 2 приведены корреляционные плеяды антенатального анамнеза для элемента марганец. Корреляционный анализ во 2-й группе выявил очень сильную отрицательную связь 1–3 и сильную отрицательную связь 4–6. Эти связи возникают из-за необходимости поддержания постоянной концентрации элемента в клетке, поэтому увеличение его концентрации в плазме должно сопровождаться уменьшением индекса клеточно-мембранной проницаемости. При угрозе прерывания беременности связи 2-й группы остаются и возникают новые: положительные сильные связи 1–4, 2–4 и сильная отрицательная связь 1–6.

Такое изменение картины связей может свидетельствовать о включении механизма компенсации организмом матери потребности данного элемента у ребенка, на что прямо указывают сильная связь 4–1 и косвенно связи 2–4 и 1–6. Увеличение концентрации элемента в плазме матери может быть связано с поступлением элемента из митохондрий клеток [3] или из внешней среды (витаминно-минеральные комплексы).

Биологическая роль марганца в ЦНС связана с обеспечением нормальной структуры и стабильности мембран, поддержанием максимальной активности галактозилтрансферазы, участвующей в нормальном синтезе ганглиозидов; кроме того, марганец участвует в регуляции метаболизма биогенных аминов [7], поэтому увеличение его концентрации в клетке при угрозе прерывания беременности закономерно.

Приведенные в табл. 3 статистические критерии для меди в эритроцитах ребенка имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равенства распределений отвергаются. Следовательно, при наличии угрозы прерывания текущей беременности происходит увеличение концентрации меди в эритроцитах новорожденного.

Стоит обратить внимание на различные индексы мембранной проницаемости матерей и новорожденных. У матерей медь выводится из эритроцитов, а у новорожденных, наоборот, накапливается. При этом в случае угрозы прерывания беременности накапливается достоверно больше элемента, чем при нормальной беременности. Это может быть связано с антиоксидантными и противомикробными свойствами меди [3].

На рис. 3 отражены корреляционные плеяды антенатального анамнеза для элемента медь. Корреляционный анализ 2-й группы установил одну сильную отрицательную 4–6 связь. Она возникает в силу необходимости поддержания постоянной концентрации элемента в клетке, поэтому увеличение концентрации элемента в плазме должно сопровождаться уменьшением индекса клеточно-мембранной проницаемости. В случае 1-й группы дополнительно возникает положительная сильная связь 2–5, что косвенно свидетельствует о включении механизма компенсации матерью потребности данного элемента у ребенка.

Достижение необходимого количества химического элемента внутри клеток очень важно для развития плода, для которого характерно явление «резервирования» эле-



ментов. Так, концентрация меди в мозге у плода и новорожденного выше, чем у взрослых. Это обусловлено ее ролью в синтезе фосфолипидов – структурных компонентов нервной ткани [7]. Поэтому в случае угрозы прерывания беременности на ранних сроках наблюдается дефицит меди в крови и волосах матерей [9, 10].

Приведенные в табл. 4 статистические критерии для цинка в плазме, эритроцитах и индекса клеточно-мембранной проницаемости матери имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равенства распределений отвергаются. Из этого следует, что при наличии угрозы прерывания беременности концентрация цинка в плазме и эритроцитах матери возрастает. При этом индекс клеточно-мембранной проницаемости уменьшается, по-видимому, для сохранения нормальной концентрации элемента. Возможно, это связано с недостаточностью хорионического гонадотропина, поскольку связь последнего и концентрации цинка была показана ранее [12].

Все показатели у новорожденного в сравниваемых группах не отличаются. В сочетании с изменениями концентраций элемента в эритроцитах и плазме матери это может свидетельствовать об ограничении передачи цинка от матери плоду (новорожденному).

На рис. 4 приведены корреляционные плеяды антенатального анамнеза для цинка. Корреляционный анализ выявил для 2-й и 1-й групп наличие одной сильной связи 1–4. Такая стабильность связей свидетельствует, что цинк, независимо от наличия угрозы прерывания беременности, необходим для обеспечения вынашивания плода, так как от его концентрации зависит количество хорионического гонадотропина.

По данным авторов [7–10], в случае угрозы прерывания беременности концентрация цинка снижается относительно таковой при нормальной беременности, что приводит к возникновению малых аномалий развития у новорожденных. Однако в нашем исследовании зафиксировано достоверное увеличение содержания цинка в крови матерей, которое мы связываем с избыточным поступлением элемента извне. При этом для новорожденных наблюдается тенденция к снижению концентрации в случае угрозы прерывания беременности.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что в организме рожениц, перенесших угрозу прерывания беременности, наблюдается увеличение концентраций хрома, марганца и цинка по сравнению с таковыми у здоровых рожениц. При этом наиболее активное участие в компенсаторных механизмах сохранения беременности принимают цинк и хром.

У новорожденных, родившихся от матерей с угрозой прерывания беременности в анамнезе, наблюдается увеличение количества внутриклеточного марганца на фоне уменьшения его содержания в плазме и увеличение уровня меди в плазме. Установлено, что для новорожденного при угрозе прерывания беременности наиболее показателен уровень марганца, который относится к важнейшим микроэлементам и служит компонентом множества ферментов.

Необходимо отметить различия в работе мембраны эритроцитов матерей и новорожденных в отношении меди: у матери транспорт меди в клетку блокируется, тогда как у ребенка, наоборот, усиливается.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. ВОЗ, преждевременные роды. Информационный бюллетень, ноябрь 2017 г. <http://www.whois.com/mediacentre/factsheets/fs363/ru/> [WHO Preterm birth Fact sheet Updated November 2017 (in Russ.)]
2. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. Организации-разработчики: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2013. [http://mzdrav.rk.gov.ru/file/prejdevremennye\\_rod\\_i\\_redakt\\_091213.pdf](http://mzdrav.rk.gov.ru/file/prejdevremennye_rod_i_redakt_091213.pdf) [Premature birth. Clinical guidelines. Developing Organizations: Academician V.I. Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russ.)]
3. Радыш И.В., Скальный А.В., Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Введение в элементологию: учебное пособие. Оренбург: Оренбургский государственный университет, 2017; 183. [Radyshev I.V., Skalny A.V., Notova S.V., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V. Introduction to elementology: study guide. Orenburg: Orenburg State university, 2017; 183. (in Russ.)]
4. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. Экология человека 2013; 11: С. 3–12. [Agadzhanyan N.A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. An elemental portrait of a person: morbidity, demography and the problem of nation health management. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology) 2013; 11: 3–12. (in Russ.)]
5. Малышева Н.В., Малышева Н.В., Едиханова Ю.Ф., Лизурчик Л.В., Слободсков А.А. Курение как фактор возникновения дисэлементозов. Вестник Оренбургского государственного университета 2011; 15(134): 86–87. [Malysheva N.V., Edikhanova Y.F., Lizurchik L.V., Slobodskov A.A. Smoking as a factor in the occurrence of dys-elementoses. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2011; 15(134): 86–87. (in Russ.)]
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Серов В.Н., Гришина Т.Р., Тетруашвили Н.К. Хром, селен, молибден: значимость в нутрициальной поддержке беременности. Гинекология 2015; 17(6): 32–36. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Serov V.N., Grishina T.R., Tetruashvili N.K. Chromium, selenium, molybdenum: importance in the nutritional support of pregnancy. *Ginekologiya* (Gynecology) 2015; 17(6): 32–36. (in Russ.)]
7. Томилова И.К., Громова О.А., Гришина О.В. Макро- и микроэлементы в головном мозге плода и новорожденного в норме и патологии. Нейрохимия 2012; 1(29): 5–10. [Tomilova I.K., Gromova O.A., Grishina O.V. Macro- and microelements in the brain of the fetus and newborn in health and disease. *Neirokhimiya* (Neurochemistry) 2012; 1(29): 5–10. (in Russ.)]
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков раз-

- вития. Акушерство и гинекология 2017; 8: 10–20. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Vitamins and trace elements in the prevention of small malformations. Akusherstvo i ginekologiya (Obstetrics and Gynecology) 2017; 8: 10–20. (in Russ.)]
9. Лещенко Я.А., Мыльникова И.В., Лисецкая Л.Г., Бельская Н.С. Содержание некоторых химических элементов в организме беременных женщин. Acta Biomedica Scientifica 2004; 2–1: 194–202. [Leshchenko Ya.A., Mylnikova I.V., Lisetskaya L.G., Belskaya N.S. The content of some chemical elements in the body of pregnant women. Acta Biomedica Scientifica 2004; 2–1: 194–202. (in Russ.)]
  10. Гжегоцкий М.Р., Суходольская Н.В. Влияние меди, цинка, кадмия и свинца на вероятность развития угрозы прерывания беременности у женщин. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2014; 1(31): 43–49. [Grzegotsky M.R., Sukhodolskaya N.V. The effect of copper, zinc, cadmium and lead on the likelihood of threatened abortion in women. Reproductive health. Vostochnaya Evropa (Eastern Europe) 2014; 1(31): 43–49. (in Russ.)]
  11. МУК 4.1.1482-03 «Методы контроля. Химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой», 2003. <https://docplan.ru/Data2/1/4293754/4293754461.pdf> [Determination of chemical elements in biological fluids and drugs by inductively coupled plasma mass spectrometry: Methodical guidelines MUK 4.1.1482-03 (in Russ.)]
  12. Будко Е.В., Федоров Е.О., Ямпольский Л.М., Хабаров А.А. Корреляция между содержанием общего цинка и хорионического гонадотропина в крови беременных с риском невынашивания в первом триместре. Современная медицина: Актуальные вопросы (Новосибирск) 2016; 54–55: 171–181. [Budko E.V., Fedorov E.O., Yampolsky L.M., Khabarov A.A. The correlation between the content of total zinc and chorionic gonadotropin in the blood of pregnant women with the risk of miscarriage in the first trimester. Sovremennaya meditsina: Aktual'nye voprosy (Modern medicine: Current issues) (Novosibirsk) 2016; 54–55: 171–181. (in Russ.)]

Поступила: 15.05.19

Received on: 2019.05.15

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

# Применение компьютерной стабилометрии для оценки эффективности медицинской абилитации детей первого года жизни с двигательными нарушениями

Т.В. Самсонова, С.Б. Назаров, Н.М. Магомедова, А.А. Чистякова

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

## Computer stabilometry for evaluation of the habilitation effectiveness of children with movement disorders in their first twelve months of life

T.V. Samsonova, S.B. Nazarov, N.M. Magomedova, A.A. Chistyakova

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

**Цель исследования:** разработка новых объективных критериев оценки эффективности медицинской абилитации детей в возрасте 3–6 мес с двигательными нарушениями на основании динамического количественного определения способности к поддержанию первых антигравитационных поз.

**Характеристика детей и методы исследования.** Проведено клинично-функциональное обследование 85 детей в возрасте 3–6 мес, включавшее неврологическое обследование и компьютерную стабилометрию по разработанной нами методике. Основную группу составили 69 детей с двигательными нарушениями после перенесенного перинатального поражения ЦНС средней и тяжелой степени. В контрольную группу включили 16 детей без неврологической патологии. Дети основной группы были обследованы в динамике, до и после курса медицинской абилитации. При ретроспективном анализе они были разделены на 2 подгруппы в зависимости от динамики двигательных нарушений на фоне абилитационных мероприятий: 1-я – с положительной динамикой ( $n=50$ ), 2-я – без таковой ( $n=19$ ).

**Результаты и заключение.** Установлено, что динамика показателей компьютерной стабилометрии на фоне лечебно-абилитационных мероприятий сопряжена с динамикой неврологических нарушений. Представлен новый метод оценки эффективности медицинской абилитации у детей первого полугодия жизни с двигательными нарушениями с использованием показателей компьютерной стабилометрии. Показана его высокая диагностическая значимость.

**Ключевые слова:** дети, возраст 3–6 мес, двигательные нарушения, медицинская абилитация, оценка эффективности, компьютерная стабилометрия.

**Для цитирования:** Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Магомедова Н.М., Чистякова А.А. Применение компьютерной стабилометрии для оценки эффективности медицинской абилитации детей первого года жизни с двигательными нарушениями. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 67–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-67-70

**Objective:** To develop new objective criteria for assessing the effectiveness of medical habilitation for children aged 3–6 months with movement disorders based on a dynamic quantitative assessment of the ability to maintain the first antigravity postures.

**Characteristics of children and research methods.** 85 children aged 3–6 months underwent clinical and functional examination, including neurological examination and computer stabilometry according to our methodology. The test group consisted of 69 children with movement disorders after moderate and severe perinatal lesions of the central nervous system. The control group consisted of 16 children without neurological pathology. The children of the test group underwent a dynamic examination, before and after a course of medical habilitation. In a retrospective analysis, they were divided into 2 subgroups depending on the dynamics of movement disorders: Group I – children with positive dynamics ( $n=50$ ), Group II – children without positive dynamics ( $n=19$ ).

**Results and conclusion.** The authors found that on the background of the treatment activities the dynamics of computer stabilometry was associated with the dynamics of neurological disorders. The authors described a new method for assessing the effectiveness of medical habilitation in children aged six months with movement disorders using the computer stabilometry. This method is characterized by a high diagnostic significance.

**Key words:** children aged 3–6 months, movement disorders, medical habilitation, assessment of effectiveness, computer stabilometry.

**For citation:** Samsonova T.V., Nazarov S.B., Magomedova N.M., Chistyakova A.A. Computer stabilometry for evaluation of the effectiveness of medical habilitation of children with movement disorders in their first twelve months of life. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(4): 67–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-67-70

Двигательные нарушения занимают одно из ведущих мест в структуре последствий перинатального поражения нервной системы у детей первого года жизни. Они могут иметь преходящий характер

или приводить к формированию детского церебрального паралича и инвалидности [1–3]. Своевременное начало и адекватность лечебно-абилитационных мероприятий повышают возможности реализации

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Самсонова Татьяна Вячеславовна – д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-6102-6173

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

Магомедова Наида Магомедовна – м.н.с. отдела неонатологии и клини-

ческой неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-8853-1273

Чистякова Анастасия Андреевна – м.н.с. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-8760-0364

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

существующего потенциала нейропластичности детского мозга. Это определяет необходимость поиска объективных критериев оценки эффективности медицинской реабилитации, что имеет большое значение для оптимизации ведения пациентов [4].

Оценка эффективности лечебно-абилитационных мероприятий у детей первого года жизни с двигательными нарушениями в повседневной практике осуществляется путем определения динамики показателей неврологического статуса, уровня психомоторного развития ребенка. В качестве дополнительного критерия может учитываться изменение электромиографических показателей [5, 6]. Однако диагностические возможности электромиографии у детей первого полугодия жизни ограничены.

Двигательные расстройства у детей на первом году жизни сопровождаются нарушением формирования физиологических моторных функций, одна из которых — функция равновесия. Нами разработан способ ее исследования у детей в возрасте 3–6 мес жизни путем проведения компьютерной стабилометрии при освоении первых антигравитационных поз, которые имеют базовое значение для дальнейшего развития двигательных функций и последующей вертикализации ребенка [7].

**Цель исследования:** разработать новые объективные критерии оценки эффективности медицинской реабилитации детей с двигательными нарушениями в возрасте 3–6 мес на основании динамического количественного определения способности к поддержанию первых антигравитационных поз.

#### Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 85 детей в возрасте 3–6 мес. Основную группу составили 69 детей с двигательными нарушениями, которые перенесли перинатальные поражения ЦНС средней и тяжелой степени. В контрольную группу включили 16 детей без неврологической патологии. Критериями исключения из исследования служили врожденные пороки развития, тяжелая соматическая патология. Дети основной группы были обследованы в динамике, до и после курса медицинской реабилитации, включавшего массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, фармакотерапию. При ретроспективном анализе дети основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от динамики двигательных нарушений на фоне реабилитационных мероприятий: 1-я подгруппа — с положительной динамикой ( $n=50$ ), 2-я подгруппа — без таковой ( $n=19$ ).

Всем детям проводили неврологическое обследование и компьютерную стабилометрию по разработанной нами методике [7]. Исследование осуществляли в положении пациента в антигравитационной позе лежа на животе с опорой на предплечья или ладони на стабилоплатформе с высокой чувствительностью для малой массы тела; способность

поддержания ребенком этой позы оценивали количественно. Исследование включало этап подготовки, время выдержки, регистрацию перемещения общего центра массы тела, определение основных показателей, оценку результатов. При анализе статокинезиограммы определяли производные параметры: скорость перемещения центра давления (мм/с); длину, ширину, разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы (мм); площадь статокинезиограммы (мм<sup>2</sup>); показатель стабильности (%); индекс устойчивости (ед.); уровни 60% мощности спектра в сагиттальной и фронтальной плоскостях (Гц).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10. Уровень значимости различий ( $p$ ) между величинами определяли по критериям Манна–Уитни и Вилкоксона. ROC-анализ выполняли с использованием программы MedCalc.

#### Результаты и обсуждение

Статистический анализ результатов компьютерной стабилометрии у детей в возрасте 3–6 мес с двигательными нарушениями показал, что до лечения значения ряда стабилометрических показателей в 1-й подгруппе были выше, чем в контрольной группе: скорость перемещения центра давления ( $p=0,0028$ ); ширина эллипса статокинезиограммы ( $p=0,043$ ); разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы ( $p=0,0000$ ); площадь статокинезиограммы;  $p=0,0029$  (см. таблицу). Показатель стабильности и индекс устойчивости были ниже, чем контрольной группе ( $p=0,0006$  и  $p=0,0019$  соответственно). У детей 2-й подгруппы отмечалось увеличение разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $p=0,007$ ). Различия показателей компьютерной стабилометрии у детей с двигательными нарушениями по сравнению со здоровыми объясняются снижением у них устойчивости во время поддержания антигравитационной позы лежа на животе с опорой на предплечья или ладони. Это связано с тем, что колебания центра давления тела у детей с двигательными нарушениями преобладают в одной из плоскостей в отличие от детей контрольной группы, у которых эти колебания равномерно распределены в пространстве.

После лечения в 1-й подгруппе детей произошло снижение скорости перемещения центра давления ( $p=0,049$ ), разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы ( $p=0,000$ ) и повышение показателя стабильности ( $p=0,002$ ), индекса устойчивости ( $p=0,034$ ). После лечения стабилометрические показатели в этой подгруппе статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. Во 2-й подгруппе статистически значимых изменений стабилометрических показателей в динамике на фоне лечения не отмечалось; сохранялось увеличение разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы.



**Таблица. Динамика показателей компьютерной стабилометрии у детей с двигательными нарушениями в возрасте 3–6 мес на фоне реабилитационных мероприятий****Table. Dynamics of indicators of computer stabilometry in children with movement disorders at the age of 3–6 months on the background of habilitation measures**

Показатель компьютерной стабилометрии (Me [UQ; LQ])	Контрольная группа (n=16)	Основная группа (n=69)			
		1-я подгруппа (n=50)		2-я подгруппа (n=19)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Скорость перемещения центра давления, мм/с	52,6 [40,69; 76,00]	84,02 [57,07; 102,86] <sup>1*</sup>	67,67 [48,49; 83,57] <sup>2*</sup>	43,96 [28,63; 59,38]	51,98 [36,67; 67,64]
Ширина эллипса статокинезиограммы, мм	15,65 [12,02; 21,27]	20,60 [15,12; 27,15] <sup>1*</sup>	17,95 [12,71; 27,12]	10,18 [8,77; 21,16]	15,77 [9,29; 23,39]
Разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы, мм	0,53 [0,07; 2,15]	7,94 [3,39; 15,03] <sup>1***</sup>	1,52 [0,42; 4,37] <sup>2***</sup>	3,59 [1,95; 7,02] <sup>1*</sup>	4,49 [2,30; 12,86] <sup>1***</sup>
Площадь статокинезиограммы, мм	197,23 [113,62; 362,56]	566,21 [273,94; 846,25] <sup>1***</sup>	270,52 [158,33; 579,75]	150,02 [69,03; 416,29]	314,27 [75,88; 548,17]
Показатель стабильности, %	92,11 [87,59; 93,51]	84,76 [79,90; 89,55] <sup>1***</sup>	89,97 [85,78; 92,53] <sup>2**</sup>	91,55 [85,80; 95,21]	88,41 [84,08; 93,67]
Индекс устойчивости, ед	7,58 [5,26; 9,83]	4,60 [3,89; 6,67] <sup>1**</sup>	5,91 [4,79; 8,25] <sup>2*</sup>	9,10 [6,74; 13,97]	7,70 [5,91; 10,91]
Уровень 60% мощности спектра в сагиттальной плоскости, Гц	2,45 [1,10; 2,80]	2,03 [1,40; 2,45]	2,00 [1,60; 2,45]	1,60 [0,65; 2,25]	1,90 [1,20; 2,45]
Уровень 60% мощности спектра во фронтальной плоскости, Гц	1,35 [0,85; 2,25]	1,38 [0,85; 1,80]	1,55 [1,20; 2,00]	1,25 [0,75; 1,85]	1,53 [0,95; 1,75]

Примечание. <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; <sup>2</sup> – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями до лечения: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,005$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

зиограммы по сравнению с таковой в контрольной группе ( $p=0,000$ ).

Индивидуальный и ROC-анализ динамики стабилометрических показателей в исследуемых подгруппах позволил выделить критерии оценки эффективности лечебно-абилитационных мероприятий у детей первого полугодия жизни. Установлено, что диагностическую значимость для оценки эффективности медицинской реабилитации у детей в возрасте 3–6 мес с двигательными нарушениями имеет динамика разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы. На основании этого разработан новый способ оценки эффективности лечебно-абилитационных мероприятий у детей с нарушением моторного развития в возрасте 3–6 мес [8]. Установлены высокие чувствительность (86%) и специфичность (79%) предложенного метода. Результаты ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) подтвердили его хорошую информативность ( $AUC=0,83$ ).

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у детей в возрасте 3–6 мес с двигательными нарушениями, перенесших перинатальное поражение ЦНС, динамика показателей компьютерной стабилометрии на фоне лечебно-абилитационных мероприятий сопряжена с динамикой неврологических нарушений. Диагностическую значимость для оценки эффективности медицинской реабилитации имеет динамика разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы. В результате исследования разработан новый способ оценки эффективности медицинской реабилитации у детей в возрасте 3–6 мес с двигательными нарушениями, перенесших перинатальное поражение ЦНС. Его применение позволит проводить своевременную коррекцию плана лечебно-абилитационных мероприятий для снижения частоты и тяжести инвалидизирующих исходов перинатального поражения ЦНС у детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R.N., Brunstrom-Hernandez J. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. JAMA Pediatrics 2017; 9(171): 897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
- Немкова С.А. Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение. Лечащий врач 2016; 5: 24–27. [Nemkova S.A. Cerebral Palsy: Early Diagnosis and Rehabilitation. Lechashchii vrach 2016; 5: 24–27. (In Russ.)]

3. Шкаренкова Е.И., Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений у детей первого года жизни с синдромами нарушения и задержки моторного развития. Вестник новых медицинских технологий 2009; 1(16): 67–70. [Shkarenkova E.I., Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics of neurological disorders in children of the first year of life with syndromes of impairment and delayed motor development. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii 2009; 1(16): 67–70. (In Russ.)]
4. Самсонова Т.В., Земляникин К.О., Назаров С.Б. Функциональная диагностика двигательной патологии в системе абилитации детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. Курортная медицина 2016; 2: 223–225. [Samsonova T.V., Zemlyanikin K.O., Nazarov S.B. Functional diagnostic of motor pathology in rehabilitation system of children with consequences of the nervous system perinatal injuries. Kurortnaya meditsina 2016; 2: 223–225. (In Russ.)]
5. Жванский Е.С., Цышкова О.Н., Гришин А.А., Иваненко Ю.П., Левик Ю.С., Кешисьян Е.С. Особенности электромиографической активности у детей раннего возраста с двигательными нарушениями. Физиология человека 2015; 1(41): 49–56. [Zhvanskij E.S., Cyshkova O.N., Grishin A.A., Ivanenko Yu.P., Levik Yu.S., Keshishyan E.S. Features of electromyographic activity in young children with motor disorders. Fiziologiya cheloveka 2015; 1(41): 49–56. (In Russ.)]
6. Патент РФ на изобретение № 2393763/06.04.2009 Бюл. № 19. Самсонова Т.В., Шкаренкова Е.И. Способ прогнозирования течения нарушения моторного развития у детей с перинатальными поражениями ЦНС. [Patent RF na izobretenie (RF patent for invention) № 2393763/06.04.2009 Byul. № 19. Samsonova T.V., Shkarenkova E.I. Method of predicting the course of motor development disorders in children with perinatal CNS lesions (in Russ)] [https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet](https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet)
7. Патент РФ на изобретение № 2585142/ 26.01.2015. Бюл. № 15. Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Земляникин К.О. Способ исследования функции равновесия у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни. [Patent RF na izobretenie (RF patent for invention) № 2585142/ 26.01.2015. Byul. № 15. Samsonova T. V., Nazarov S. B., Zemlyanikin K. O. Method of studying the balance function in children aged 3–6 months of life (In Russ.)] [https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet](https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet)
8. Патент РФ на изобретение № 2719655/25.06.2019 Бюл. № 12. Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Магомедова Н.М., Чистякова А.А. Способ оценки эффективности лечения детей 3–6 месяцев жизни с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы в виде нарушения моторного развития. [Patent RF na izobretenie (RF patent for invention) № 2719655/21.04.2020. Byul. № 12. Samsonova T. V., Nazarov S. B., Magomedova N.M., Chistyakova A.A. Method for evaluating the effectiveness of treatment for children aged 3–6 months of life with consequences of perinatal damage of central nervous system in the form of impaired motor development (In Russ.)] [https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet](https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet)

Поступила: 15.04.19

Received on: 2019.04.15

#### Конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest.

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

# Маркеры метаболизма костной ткани при рахите

В.А. Щербак, И.Г. Каргина, Н.М. Щербак

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

## Markers of bone metabolism in children with rickets

V.A. Scherbak, I.G. Kargina, N.M. Scherbak

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Проблема рахита остается актуальной в связи с широкой распространенностью заболевания и не всегда удовлетворительными результатами диагностики и лечения.

Цель исследования. Выявить изменения биохимических показателей метаболизма костной ткани и установить их взаимосвязь с клиническим состоянием детей, страдающих рахитом.

Материалы и методы. Проведено одномоментное контролируемое клиническое сравнительное исследование 108 детей в возрасте от 5 месяцев до 2 лет. С-концевой телопептид коллагена I типа (CrossLaps), кальцитриол, кальцитонин, остеокальцин, остеопротегерин в крови исследовали методом иммуноферментного анализа. Уровень кальция определяли колориметрическим методом, фосфора — фотометрическим тестом. Активность щелочной фосфатазы оценивали в сыворотке крови оптимизированным кинетическим методом.

Результаты. Выявлено снижение уровня кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора сыворотки крови, а также повышение концентрации С-концевой телопептид коллагена I типа, остеокальцина, паратиреоидного гормона, остеопротегерина, активности кислой и щелочной фосфатазы. Наибольшее повышение уровня остеопротегерина зарегистрировано при II степени рахита как при остром, так и при подостром течении. Концентрация остеокальцина была повышена во всех группах больных, наиболее высокие значения наблюдались при II степени рахита, вне зависимости от течения заболевания. Активность кислой фосфатазы в крови у пациентов также была повышена. Тенденция к снижению концентрации кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора в крови наблюдалась во всех группах детей с рахитом.

Заключение. Зарегистрированы корреляции между изученными показателями метаболизма костной ткани у больных рахитом. Повышение уровня остеопротегерина, по-видимому, является новым звеном патогенеза рахита.

**Ключевые слова:** дети, рахит, кальцитонин, остеокальцин, остеопротегерин, коллаген I типа, CrossLaps, патогенез.

**Для цитирования:** Щербак В.А., Каргина И.Г., Щербак Н.М. Маркеры метаболизма костной ткани при рахите. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 71–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-71-77

The problem of rickets remains relevant due to the widespread prevalence of the disease and unsatisfactory results of diagnosis and treatment.

**Objective.** To identify changes in the biochemical parameters of bone metabolism and to establish their relationship with the clinical condition of children with rickets.

**Materials and methods.** The authors conducted a simultaneous controlled clinical comparative study of 108 children aged from 5 months to 2 years. C-terminal telopeptide of type I collagen (CrossLaps), calcitriol, calcitonin, osteocalcin, and blood osteoprotegerin were analyzed by the enzyme-linked immunosorbent assay method. The level of calcium was determined by colorimetric method, phosphorus — by photometric test. Alkaline phosphatase activity was evaluated in blood serum by an optimized kinetic method.

**Results.** We determined a decrease in the level of serum calcitriol, calcitonin, calcium and phosphorus, as well as an increase in the concentration of the C-terminal telopeptide of type I collagen, osteocalcin, parathyroid hormone, osteoprotegerin, acid and alkaline phosphatase activity. The greatest increase in the level of osteoprotegerin was recorded in children with the II degree of rickets, both in acute and subacute course. The concentration of osteocalcin was increased in all groups of patients with the highest values in patients with the II degree of rickets, regardless of the course of the disease. The activity of acid phosphatase in the blood of patients was also increased. A decrease in the concentration of calcitriol, calcitonin, calcium and phosphorus in the blood was observed in all groups of children with rickets.

**Conclusion.** The authors recorded the correlations between the studied indicators of bone metabolism in patients with rickets. An increase in the level of osteoprotegerin is apparently a new link in the pathogenesis of rickets.

**Key words:** children, rickets, calcitonin, osteocalcin, osteoprotegerin, type I collagen, CrossLaps, pathogenesis.

**For citation:** Scherbak V.A., Kargina I.G., Scherbak N.M. Markers of bone metabolism in children with rickets. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 71–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-71-77

**П**роблема рахита остается актуальной в связи с широкой распространенностью и недостаточно изученными вопросами патогенеза данного заболе-

вания. Хорошо известна его клиническая характеристика, однако в 2018 г. претерпела изменения классификация С.О. Дулицкого (1947 г.). В настоящее время

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Щербак Владимир Александрович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2032-7612.

e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Каргина Ирина Геннадьевна — асс. кафедры профилактики детских болез-

ней Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0003-2608-4399.

Щербак Наталья Михайловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2472-6952. 672000 Чита, ул. Горького, д. 39

для легкой степени рахита обязательным считается выявление костных изменений, чего не было в предыдущей редакции. Кроме того, упразднено выделение начального периода заболевания.

Костная система подвержена процессам моделирования и ремоделирования на протяжении всей жизни человека [1]. Они особенно интенсивны в младенческом возрасте. В первые годы жизни наиболее часто возникают нарушения обмена костной ткани вследствие наличия факторов риска. Младенческий рахит представляет собой не только педиатрическую, но и медико-социальную проблему, так как связанное с ним нарушение накопления пиковой костной массы может предшествовать развитию остеопороза. Вследствие нарушения абсорбции микроэлементов (кальция, фосфора и магния) развиваются мышечная гипотония, вегетативные дисфункции, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Выявляемые при рахите иммунные нарушения predisполагают к частым инфекционным заболеваниям и нарушают социальную адаптацию ребенка.

В последнее время рахит определяется как нарушение минерализации костной ткани, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [2]. Большое количество работ посвящено этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и последствиям рахита, возникающим в старшем возрасте [3, 4]. Помимо костных изменений, при рахите происходит ухудшение течения фоновых заболеваний [5, 6]. Именно в первые 3 года жизни обмен веществ в организме ребенка несовершенен, что вызвано интенсивным ростом и повышенной потребностью в минеральных веществах [7].

В настоящее время диагностика рахита включает сбор анамнеза (выявление факторов риска), клинические данные (изменения костной, мышечной, вегетативной нервной систем), лабораторные данные (изменение уровня кальцидиола, кальция, фосфора,

щелочной фосфатазы, в крови, ацидоз), оценку физического и нервно-психического развития [8]. Хорошо изученная роль одних маркеров (паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора сыворотки крови) при недостаточном рассмотрении значения других молекул (остеопротегерин, С-концевой телопептид коллагена, кислая фосфатаза), участвующих в развитии рахита, послужили обоснованием проведения данной работы.

**Цель исследования:** выявить изменения биохимических показателей метаболизма костной ткани и установить их взаимосвязь с клиническим состоянием детей, страдающих рахитом.

### Характеристика детей и методы исследования

Исследование прошло экспертизу локального этического комитета при Читинской государственной медицинской академии от 06.11.15, протокол №74. У законных представителей всех обследованных детей получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Нами проведено одномоментное контролируемое клиническое сравнительное исследование у 108 детей в возрасте от 5 мес до 2 лет (см. рисунок). Среди них выделено 5 групп: в 1-ю группу с рахитом легкой степени тяжести острого течения включены 20 пациентов, 18 детей – во 2-ю группу средней степени тяжести острого течения рахита, 20 и 24 ребенка – в 3-ю и 4-ю группы с легкой и средней степенью тяжести подострого течения рахита соответственно и 5-ю контрольную – 26 детей с I группой здоровья.

Критерии включения в основную группу: доношенность, клинические признаки рахита (деформации грудной клетки, черепа, нижних конечностей, мышечная гипотония). Диагноз рахит был выставлен по классификации С.О. Дулицкого (1947) с изменениями 2018 г. [2]. Критерии включения в группу контроля: доношенность, отсутствие клинических признаков рахита.

Критерия исключения из исследования: употребление матерью психоактивных препаратов, алкоголя, социально-неблагоприятные условия; пороки разви-



Рисунок. Дизайн исследования. Составлено авторами.

Figure. Study design. Composed by the authors.



тия, внутриутробная инфекция, многоплодная беременность, недоношенность.

Образцы крови брали из периферической вены в объеме 4 мл в пробирки BD Vacutainer с активатором свертывания крови. Для проведения твердофазного иммуноферментного анализа использовали следующее оборудование: шейкер-термостат «Elmi ST-3» (Латвия), автоматический вошер «Atlantis-4» (Великобритания), иммуноферментный анализатор «Expert 96» (Великобритания). Уровень остеопротегерина определяли с использованием набора RayBio (США). С-концевой телопептид коллагена I типа (CrossLaps) подсчитывали с помощью реагентов теста CEA892Hu 96 (США). Уровень кальцитонина определен с применением набора Kit кальцитонина человека Biolabs (США), кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) — набора IDIA. Концентрацию остеокальцина определяли с помощью Иммуноанализа Quantikine Human Osteocalcin. Паратиреоидный гормон подсчитан с использованием набора для количественного определения концентрации интактного паратиреоидного гормона Access Intact PTH (США). Кальций определен колориметрическим методом с применением набора Кальций-Витал (Россия), фосфор — фотометрическим УФ-тестом (Россия). Активность щелочной фосфатазы определяли в сыворотке крови оптимизированным кинетическим методом (Россия), кислой фосфатазы — с использованием набора реагентов для биохимических исследований производства Human GmbH (Германия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Вариационные ряды тестировали на нормальность распределения при помощи методов асимметрии и эксцесса. Количественные результаты исследования описывали с использованием медианы с указанием интерквартильных интервалов (Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]). Значения менее P<sub>10</sub> относили к пониженным показателям, более P<sub>90</sub> — к повышенным. Сравнение двух несвязанных групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Корреляционный анализ выполняли по методу ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

Установлено, что концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> снижена во всех группах больных детей (табл. 1). При легкой степени острого течения рахита выделены 16 детей со сниженным уровнем кальцитриола (11,15 [6,23; 15,26] пмоль/л;  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля) и 4 — с уровнем, сопоставимым с группой контроля (32,53 [30,18; 41,15] пмоль/л). При средней степени тяжести острого течения у всех 18 пациентов, выделенных в данную группу, содержание кальцитриола было снижено ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с подострым течением рахита при легкой степени этот показатель был снижен у 17 младенцев

(9,15 [2,18; 10,84] пмоль/л;  $p < 0,05$ ) и у 3 соответствовал норме (31,15 [28,76; 32,18] пмоль/л); при средней степени рахита показатель был снижен у всех детей.

Уровень остеопротегерина по сравнению с контролем был максимально повышен у детей 2-й группы ( $p < 0,05$ ). При индивидуальном анализе установлено, что у 12 пациентов с легкой степенью острого течения рахита этот показатель выше, чем в группе контроля — медиана составляет 36,50 [27,95; 44,70] пг/мл, при этом у 5 детей он был ниже нормы — 21,71 [21,12; 22,29] пг/мл. Разнонаправленность данных также наблюдалась при легкой степени подострого течения. Так, у 13 обследованных показатель был выше, чем в группе контроля, и составил 41,01 [36,36; 55,22] пг/мл, а у 3 пациентов был ниже нормы — 18,8 [18,51; 19,96] пг/мл. У всех младенцев со средней степенью тяжести уровень маркера был повышен.

С-концевой телопептид коллагена I типа появляется вследствие повышенной резорбции костной ткани. Его средняя концентрация была снижена лишь в 1-й группе по сравнению с уровнем у здоровых детей ( $p < 0,05$ ). В то же время в 1-й группе определены 9 пациентов с уровнем выше нормы (0,69 [0,66; 1,005] пг/мл) и 8 — со сниженным уровнем (0,18 [0,14; 0,30] пг/мл). В 4-й группе у 12 пациентов уровень пептида был выше, чем в группе контроля (1,63 [0,79; 1,75] пг/мл), у 8 — снижен до 0,35 [0,29; 0,49] пг/мл. У всех детей 2-й и 3-й групп концентрация была выше, чем в контроле.

Уровень кальцитонина в крови был значительно снижен у детей 1-й группы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. При средней степени тяжести рахита наблюдались разнонаправленные данные, так, во 2-й группе 1 пациент имел показатель выше нормы (10,74 пг/мл), у остальных уровень был снижен относительно группы контроля. В 4-й группе у 7 пациентов зарегистрирован высокий уровень кальцитонина (10,65 [10,45; 11,28] пг/мл), при этом у 13 наблюдалось снижение показателя (8,89 [8,81; 9,46] пг/мл). Кальцитонин понижает уровень кальция в плазме крови, перемещая его из кровотока в костную ткань, тем самым уменьшая резорбцию.

Концентрация остеокальцина была повышена во всех группах больных, особенно в 3-й и 4-й (см. табл. 1). При остром течении рахита имелась лишь тенденция к увеличению данного показателя. Концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови была снижена у всех пациентов. Самый низкий уровень фосфора 0,71 [0,69; 0,72] ммоль/л зарегистрирован при средней степени тяжести рахита.

Увеличение активности щелочной фосфатазы свидетельствует о резорбции костной ткани. Ее концентрация была повышена при I степени рахита в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), а при II степени — в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Активность кислой фосфатазы также повышена по сравнению с контролем, особенно у больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Биохимические показатели обмена костной ткани, медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]  
 Table 1. Biochemical data of bone tissue metabolism, median [25%; 75%]

Показатель	Рахит (n=82)				5-я группа (n=26)
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=24)	
1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , пмоль/л	13,59 [7,73; 18,18]* p=0,0027; p <sub>1-3</sub> =0,248; p <sub>1-2</sub> =0,064	17,16 [14,05; 18,18]* p=0,035; p <sub>2-4</sub> =0,213	10,16 [3,39; 15,94]* p=0,019; p <sub>3-4</sub> =0,057	19,50 [17,69; 20,64] p=0,108	34,80 [28,20; 73,80]
Остеопротегерин, пг/мл	27,52 [24,29; 38,58]* p=0,046; p <sub>1-3</sub> =0,095; p <sub>1-2</sub> =0,019	44,82 [27,40; 77,50]* p=0,0025; p <sub>2-4</sub> =0,624	37,52 [27,10; 41,18]*; p=0,0034; p <sub>3-4</sub> =0,682	43,4 [25,83; 57,7]* p=0,0028	22,35 [20,61; 23,8]
C-концевой телопептид коллагена I, пг/мл	0,49 [0,19; 0,67]* p=0,062; p <sub>1-3</sub> =0,012; p <sub>1-2</sub> =0,0086	1,12 [0,56; 1,60]* p=0,035; p <sub>2-4</sub> =0,485	0,94 [0,45; 1,93]* p=0,040; p <sub>3-4</sub> =0,687	0,78 [0,23; 0,73] p=0,036	0,71 [0,47; 1,05]
Кальцитонин, пг/мл	7,48 [3,84; 8,76]* p=0,0215; p <sub>1-3</sub> =0,112; p <sub>1-2</sub> =0,562	9,12 [8,55; 9,45] p=0,0612; p <sub>2-4</sub> =0,158	7,05 [4,18; 8,71]* p=0,018; p <sub>3-4</sub> =0,602	9,74 [8,88; 10,61] p=0,0810	10,09 [9,21; 10,52]
Остеокальцин, пг/мл	39,00 [16,80; 44,30] p=0,069; p <sub>1-3</sub> =0,485; p <sub>1-2</sub> =0,171	42,00 [31,05; 46,60] p=0,120; p <sub>2-4</sub> =0,602	45,3 [30,45; 49,45]* p=0,0353; p <sub>3-4</sub> =0,379	50,70 [43,40; 57,50]* p=0,0082	36,00 [27,70; 43,20]
Кальций сыворотки, ммоль/л	2,06 [2,01; 2,11] p=0,087; p <sub>1-3</sub> =0,344 p <sub>1-2</sub> =0,260	1,93 [1,89; 1,94]* p=0,0056 p <sub>2-4</sub> =0,625	1,90 [1,95; 2,02]* p=0,006 p <sub>3-4</sub> =0,485	1,69 [1,66; 1,71]* p=0,0042	2,40 [2,30; 2,47]
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,07 [0,97; 1,09]* p=0,013; p <sub>1-3</sub> =0,352 p <sub>1-2</sub> =0,049	0,81 [0,73; 0,82]* p=0,027 p <sub>2-4</sub> =0,275	0,91 [0,86; 1,06]* p=0,008 p <sub>3-4</sub> =0,108	0,71 [0,69; 0,72]* p=0,012	1,47 [1,40; 1,50]
Щелочная фосфатаза, ед/л	518,05 [498,50; 523,05]* p=0,048; p <sub>1-3</sub> =0,602 p <sub>1-2</sub> =0,158	722,10 [699,15; 726,70]* p=0,001; p <sub>2-4</sub> =0,562	577,45 [565,10; 603,00]* p=0,037; p <sub>3-4</sub> =0,379	698,35 [677,90; 725,67]* p=0,0024	202,90 [116,20; 290,60]
Кислая фосфатаза, ед/л	4,91 [2,96; 8,98] p=0,0754; p <sub>1-3</sub> =0,431 p <sub>1-2</sub> =0,045	11,11 [6,3; 13,53]* p=0,0083 p <sub>2-4</sub> =0,032	6,02 [3,91; 8,49]* p=0,0096 p <sub>3-4</sub> =0,315	6,1 [1,22; 8,98]* p=0,0136	3,58 [1,36; 4,47]
Паратгормон, пг/мл	7,70 [5,90; 9,50]* p=0,0025; p <sub>1-3</sub> =0,173 p <sub>1-2</sub> =0,135	8,65 [5,20; 10,50]* p=0,0012 p <sub>2-4</sub> =0,0,69	5,95 [5,05; 7,22]* p=0,0301 p <sub>3-4</sub> =0,0502	9,10 [5,30; 11,40]* p=0,008	3,20 [1,50; 5,00]

Примечание. \* – p<0,05 — для различий по сравнению с группой контроля; p<sub>1-2</sub>; p<sub>1-3</sub>; p<sub>2-4</sub>; p<sub>3-4</sub> — для различий между соответствующими группами больных рахитом.

Паратиреоидный гормон резорбирует костную ткань, будучи основным регулятором метаболизма. У детей 1-й и 2-й групп его концентрация была в 2 раза выше, чем в контроле ( $p<0,05$ ). При остром и подостром течении рахита концентрация была выше у детей со средней степенью тяжести рахита (см. табл. 1). При индивидуальном анализе мы установили разнонаправленность уровней паратиреоидного гормона при рахите легкой степени. При остром течении заболевания у 16 пациентов уровень был повышен (36,50 [2,18; 10,84] пг/мл), а у 1 ребенка – снижен до 3,01 пг/мл. В 3-й группе были зарегистрированы 14 пациентов с повышенным уровнем гормона (6,20 [5,70; 8,36] пг/мл) и 2 – с концентрацией ниже, чем в группе контроля (2,8 и 2,7 пг/мл). В группах со средней степенью тяжести у всех пациентов отмечалось повышенное содержание гормона.

Нами изучена корреляция между различными маркерами метаболизма костной ткани (табл. 2). Выявлена прямая связь концентрации кальция в крови с уровнем кальцитриола при подостром течении, а также с уровнем кальцитонина при остром и подостром течении. Наиболее значимая обратная связь активности щелочной фосфатазы зарегистрирована с показателем кальция в крови. Прямая корреляция выявлена между активностью кислой фосфатазы и уровнем паратиреоидного гормона. Установлено, что у здоровых детей корреляции между изученными показателями отсутствуют, однако появляются у больных рахитом. Следовательно, следует считать, что они играют роль в развитии рахита.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между различными маркерами метаболизма костной ткани у детей с рахитом  
Table 2. Correlation coefficients between different markers of bone metabolism

Показатель	Витамин D-дефицитный рахит		Группа контроля
	острое течение	подострое течение	
Связь с уровнем 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>			
Остеокальцин	−0,23; <i>p</i> >0,05	−0,13; <i>p</i> >0,05	−0,011; <i>p</i> >0,05
Кальций сыворотки крови	0,24; <i>p</i> >0,05	0,54; <i>p</i> <0,05	0,28; <i>p</i> >0,05
Связь с уровнем кальция			
Кальцитонин	0,51; <i>p</i> <0,05	0,44; <i>p</i> <0,05	0,076; <i>p</i> <0,01
С-концевой телопептид коллагена I типа	−0,30; <i>p</i> <0,05	−0,10; <i>p</i> >0,05	−0,23; <i>p</i> >0,05
Щелочная фосфатаза	−0,71; <i>p</i> <0,01	−0,80; <i>p</i> <0,01	−0,01; <i>p</i> >0,05
Паратиреоидный гормон	−0,04; <i>p</i> >0,05	−0,40; <i>p</i> <0,05	−0,12; <i>p</i> >0,05
Связь с уровнем остеокальцина			
Остеопротегерин	0,342; <i>p</i> <0,05	0,40; <i>p</i> <0,05	0,36; <i>p</i> <0,05
Связь с уровнем паратиреоидного гормона			
Кислая фосфатаза	0,54; <i>p</i> <0,05	0,18; <i>p</i> >0,05	0,08; <i>p</i> >0,05
Щелочная фосфатаза	0,07; <i>p</i> >0,05	0,46; <i>p</i> <0,05	0,36; <i>p</i> <0,05

Примечание. При  $p<0,05$  связь статистически значима.

## Обсуждение

Для рахита характерно нарушение многих видов обмена веществ, особенно минерального. Ранее большинство исследователей установили нарушение баланса кальция и фосфора при рахите, связывая это с дефицитом витамина D, а также изменениями соотношения кальцитонина, остеокальцина и паратиреоидного гормона [6, 8].

Содержание кальцитриола в крови у обследованных нами больных рахитом снижено и зависит от тяжести и течения болезни, что согласуется с ранее полученными данными [1, 4, 7]. Наличие значений, классифицируемых как «норма» в 1-й и 3-й группах, можно объяснить легкой степенью тяжести рахита.

Выявленный уровень остеокальцина свидетельствует о высокой активности клеток, формирующих костную ткань, а также о развитии внекостных дисфункций. Ранее было доказано активное влияние остеокальцина на развитие остеопороза, заболеваний сердца и поджелудочной железы [9, 10]. Повышение уровня паратиреоидного гормона также ранее было описано при различных видах остеопороза [11, 12]. Степень увеличения активности кислой фосфатазы возрастает с усилением резорбции костной ткани, следовательно, степень тяжести рахита можно характеризовать по уровню этого фермента.

В группах с рахитом отмечалось повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа по сравнению с таковым у здоровых лиц. Маркеры пептида можно использовать как для диагностики, так и для контроля лечения пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани. Резуль-

таты исследований, проведенных при ревматоидном артрите, миеломе, гиперпаратиреозе, болезни Педжета, указывают на повышенное содержание С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови при этих заболеваниях [13, 14].

К составляющим остеогенеза относится остеопротегерин — белок, участвующий в дифференцировке и контроле активации остеокластов. Изменение уровня остеопротегерина ранее было описано у взрослых при таких заболеваниях, в основе которых лежит разрушение костного матрикса — постменопаузальный остеопороз, болезнь Педжета, метастазы при онкологических заболеваниях и ревматоидный артрит [15].

Уровень остеопротегерина, зарегистрированный в группе контроля, составляет 22,35 [20,61; 23,8] пг/мл, в группах с рахитом средняя концентрация этого пептида повышена, что доказывает активность процесса резорбции костной ткани. Наибольшая концентрация остеопротегерина зарегистрирована при средней степени тяжести рахита: 44,82 [27,40; 77,50] пг/мл при остром течении и 43,4 [25,83; 57,7] пг/мл при подостром. Остеопротегерин тормозит созревание остеокластов, тем самым способствует увеличению плотности костной ткани. Для подострого течения рахита характерно преобладание остеонной гиперплазии над процессами остеомалиции, и выявленные нами изменения уровня этого пептида логично объясняют данные процессы. Другой возможной причиной возрастания показателя остеопротегерина является его антагонизм к паратормону.

Роль остеопротегерина при рахите ранее не изучалась. Увеличение его концентрации у экспериментальных животных приводило к тяжелому остеопорозу и снижению числа остеокластов [16]. При подкожном введении этот пептид способствовал

росту костной ткани. Остеопротегерин — природный антагонист для RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) и его лиганда RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Последний активирует остеокласты, что способствует развитию дегенеративных изменений в костной ткани. Таким образом, изучение роли остеопротегерина и его взаимодействия с RANK/RANKL представляется перспективным направлением современной науки, позволяя выявить новые звенья патогенеза многих заболеваний, в том числе рахита, и подойти к перспективным разработкам методов лечения.

Таким образом, биохимический состав крови у пациентов, больных рахитом, характеризуется снижением уровня кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора в сыворотке крови, а также повышением концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа, остеокальцина, остеопротегерина, кислой и щелочной фосфатаз, паратиреоидного гормона.

## Выводы

1. Маркерами острого течения рахита служат снижение уровня кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора в сыворотке крови; повышение активности кислой и щелочной фосфатазы, концентрации паратиреоидного гормона, остеокальцина и остеопротегерина.

2. Дополнительным маркером подострого течения служит увеличение содержания С-концевого телопептида I типа в крови.

3. Зарегистрированные корреляции между показателями метаболизма костной ткани у больных рахитом следует считать играющими роль в развитии рахита.

4. Повышение уровня остеопротегерина — одно из звеньев патогенеза рахита.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник 2017; 2(54): 30–40. [Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Association of polymorphism of the genes of the vitamin D system with certain human diseases. Vyatskii meditsinskii vestnik 2017; 2(54) 30–40. (in Russ.)]
2. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018; 96. [National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr, 2018; 96. (in Russ.)]
3. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017; 9(2): 88–105. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S008
4. Власова А.Н., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А. Применение витамина D у часто болеющих детей. Забайкальский медицинский вестник 2014; 2: 92–95. [Vlasova A.N., Gaymolenko I.N., Tikhonenko O.A. Application of vitamin D in often sick children. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik 2014; 2: 92–95. (in Russ.)]
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита. Практика педиатра 2012; 2: 34–40. [Zakharova I.N., Korovina N.A., Dmitrieva Yu.A. Modern view on the pathogenesis and prevention of rickets. Praktika peditra 2012; 2: 34–40. (in Russ.)]
6. Holick M.F., Grant W.B. Vitamin D status and ill health. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(4): 273–274. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7
7. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012; 15. [Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Shakirova E.M. Vitamin D, calcium and phosphate in healthy children and with pathology. Kazan, 2012; 15. (in Russ.)]
8. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. Успехи современного естествознания 2013; 11: 27–31. [Reusheva S.V., Panicheva E.A., Pastukhova S.Yu., Reushev M.Yu. The importance of vita-



- min D deficiency in the development of human diseases. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2013; 11: 27–31. (in Russ.)]
9. Донников А.Е., Бордакова Е.В., Сметник А.А., Якушевская О.В., Трофимов Д.Ю., Юренева С.В. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии 2016; 2: 34. [Donnikov A.E., Bordakova E.V., Smetnik A.A., Yakushevskaya O.V., Trofimov D.Yu., Yurenova S.V. Clinical and prognostic value of molecular-genetic factors in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii* 2016; 2: 34. (in Russ.)]
  10. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный GLA-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм 2013; 2(35): 11–18. [Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix GLA protein and their extracostal effects. *Ozhirenie i metabolizm* 2013; 2 (35): 11–18. (in Russ.)]
  11. Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений. Вестник проблем биологии и медицины 2013; 1(2): 185–189. [Pavlov S.B. Participation of parathyroid hormone and calcitonin in the regulation of bone metabolism in modeling its disorders. *Vestnik problem biologii i meditsiny* 2013; 1(2): 185–189. (in Russ.)]
  12. Данилов Н.В. Остеопороз как проблема тиреоидной хирургии. Наука молодых – Eruditio Juvenium 2014; 1: 105–113. [Danilov N.V. Osteoporosis as a problem of thyroid surgery. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium* 2014; 1: 105–113. (in Russ.)]
  13. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе. Вестник Авиценны 2013; 4(57): 119–123. [Zaharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. Biochemical markers in the diagnosis of bone remodeling disorders in osteoporosis. *Vestnik Avicenny* 2013; 4(57): 119–123. (in Russ.)]
  14. Киселева И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом. Современные проблемы науки и образования 2014; 3: 552. [Kiseleva I.V. Changes in markers of bone metabolism in blood serum in patients with osteoporosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 3: 552. (in Russ.)]
  15. Кочеткова Е.А., Буря К.А., Угай Л.Г., Коцюрбий Е.А., Невзорова В.А., Лукьянов П.А., Албавичус С.А. Роль остеопротегерина в формировании остеопенического синдрома при хронической обструктивной болезни легких. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 1: 20–22. [Kochetkova E.A., Burya K.A., Ugaj L.G., Kocyurbij E.A., Nevzorova V.A., Luk'yanov P.A., Albavichus S.A. The role of osteoprotegerin in the formation of osteopenic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Tihookeanskii meditsinskii zhurnal* 2013; 1: 20–22. (in Russ.)]
  16. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной биологии 2015; 2(3): 51–59. [Gershtejn E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Uspekhi molekulyarnoi biologii* 2015; 2(3): 51–59. (in Russ.)]

Поступила: 05.05.19

Received on: 2019.05.05

**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.

## Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипоксии — путь оптимизации применения гипоксических тренировок у детей

О.С. Глазачев, Н.А. Геппе, Ю.С. Тимофеев, В.Г. Самарцева, Е.Н. Дудник, М.А. Запара, С.Н. Чебышева

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

## Indicators of individual hypoxia resistance — a way to optimize hypoxic training for children

O.S. Glazachev, N.A. Geppe, Yu.S. Timofeev, V.G. Samartseva, E.N. Dudnik, M.A. Zapara, S.N. Chebysheva

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

**Цель исследования.** Разработка протокола проведения нормобарического гипоксического теста и критериев оценки устойчивости — чувствительности к нормобарической гипоксии детей и подростков.

**Характеристика детей и методы исследования.** Гипоксический тест проводили у 56 здоровых детей в возрасте от 8 до 12 лет посредством создания гипоксемии ( $SpO_2$  80%) при масочном дыхании ребенком газовой смесью с 11%  $O_2$ . В исследовании использовали сертифицированную в Российской Федерации нормобарическую установку для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей ReOxy Cardio («S.A. Aimediq», Люксембург) со встроенным пульсоксиметрическим датчиком («Masimo Rad-5», США).

На протяжении гипоксического теста мониторировали величину насыщения артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) и ЧСС (уд/мин), и автоматически фиксировали индивидуальные значения минимального уровня  $SpO_2$  ( $SpO_2$  min) и максимальной частоты сердечных сокращений — ЧСС (ЧСС max). Критерием прекращения «гипоксической фазы» гипоксического теста служили  $SpO_2$  до 80% и ниже либо истечение 9 мин дыхания гипоксической газовой смесью. Дополнительным критерием было повышение ЧСС на 30% и более от исходного уровня. При достижении одного из описанных критериев подросток начинал дышать атмосферным воздухом, с определением времени восстановления  $SpO_2$  до 97%. Кроме того, рассчитывали гипоксический индекс — отношение времени десатурации к времени реоксигенации.

**Результаты.** В результате проведенного исследования разработан протокол проведения и оценки гипоксической устойчивости детей и подростков. Выявлены типы (фенотипы) реакции подростков на дозированную нормобарическую гипоксию: с низкой устойчивостью к гипоксии, средним и высоким уровнем устойчивости к дозированной аппаратной гипоксии.

**Заключение.** Предложенный вариант проведения гипоксического теста отражает индивидуальную толерантность к гипоксии и может применяться для индивидуализации курсов гипокситерапии, а также в качестве дополнительного диагностического инструмента в оценке адаптационных возможностей и неспецифической реактивности детского организма.

**Ключевые слова:** дети, гипоксия, гипоксический тест, интервальные гипоксические тренировки, десатурация, реоксигенация, гипоксический индекс.

**Для цитирования:** Глазачев О.С., Геппе Н.А., Тимофеев Ю.С., Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Запара М.А., Чебышева С.Н. Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипоксии — путь оптимизации применения гипоксических тренировок у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84

**Objective.** To develop a protocol for a normobaric hypoxic test and criteria of resistance assessment — normobaric hypoxia sensitivity in children.

**Characteristics of children and research methods.** 56 healthy children aged from 8 to 12 years underwent a hypoxic test inhaling gas mixture with 10–11% of  $O_2$  through mask to create hypoxemia conditions ( $SpO_2$  = 80%). The authors used a normobaric hypoxic device (certified in the Russian Federation) to produce hypoxic and hyperoxic gas mixtures — ReOxy Cardio (S.A. Aimediq, Luxembourg) with an integrated pulse oximetry sensor (Masimo Rad-5, USA).

During hypoxic test they monitored the arterial blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ) and heart rate (HR, bpm), and there were automatically recorded the individual minimum values of  $SpO_2$  level ( $SpO_2$  min) and maximum heart rate (HR max). A “hypoxic phase” was terminated in case of decrease in  $SpO_2$  to 80% or lower, or breathing with a hypoxic gas mixture during 9 minutes. An additional criterion for termination was an increase in HR by 30% and higher over the initial level. After reaching one of the described criteria, the teenagers began to breathe ambient air and the authors determined the recovery time of  $SpO_2$  to 97%. In addition, the authors calculated the hypoxic index as desaturation/reoxygenation time ratio.

**Results.** The authors developed a protocol for conductance and assessment of hypoxic resistance in children and adolescents. There were determined three types (phenotypes) of response to dosed normobaric hypoxia in adolescents: low, medium and high levels of dosed hypoxic stimulus resistance.

**Conclusion.** The proposed hypoxic test protocol reflects the individual hypoxia tolerance and can be used to individualize hypoxic therapy courses, as well as additional diagnostic tool in assessing the adaptive capabilities and non-specific reactivity in children.

**Key words:** children, hypoxia, hypoxic test, interval hypoxic training, desaturation, reoxygenation, hypoxic index.

**For citation:** Glazachev O.S., Geppe N.A., Timofeev Yu.S., Samartseva V.G., Dudnik E.N., Zapara M.A., Chebysheva S.N. Indicators of individual hypoxia resistance — a way to optimize hypoxic training for children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(4): 78–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84

**А**даптация к естественным и моделируемым условиям гипоксии, гипоксические тренировки в последние три десятилетия становятся все более распространенным подходом к немедикаментозной профилактике и реабилитации пациентов с различными заболеваниями, в том числе в педиатрической практике [1–4]. Экспериментально и клинически доказано, что повторяющиеся эпизоды гипоксии и последующей реоксигенации запускают каскады гематологических (увеличение содержания эритропоэтина, гемоглобина, кислородной емкости крови) и негематологических (ангиогенез, активация гликолитической активности, утилизации липидов, система антиоксидантной защиты, ингибирование апоптоза, повышение буферной емкости мышц, биоэнергетической эффективности митохондриальной дыхательной цепи, хеморецепторной чувствительности, снижение симпатико-адреналовой реактивности и др.) механизмов [2, 4, 5].

Разработаны и находят применение в лечении как взрослых, так и детей и подростков с различными нозологическими формами протоколы интервальных гипоксических тренировок, различающиеся как интенсивностью и длительностью гипоксических эпизодов, так и количеством их повторов в одной процедуре, кратностью процедур в курсе и пр. [3, 4, 6, 7]. В то же время при назначении процедур интервальных гипоксических тренировок используется, как правило, унифицированный подход, основанный на эмпирическом опыте врачей, с применением конкретного оборудования, без учета индивидуальной чувствительности пациентов к гипоксической стимуляции, что может сопровождаться побочными эффектами и приводить к негативным результатам [4, 8].

В ряде работ предпринимались попытки индивидуализировать подбор процедур гипокситренировок на основе предварительного проведения гипоксического теста, однако в них предлагаются протоколы гипоксического теста, адаптированные для специальных групп молодых спортсменов, военнослужащих [9, 10]. В клинической практике применения техник адаптации к гипоксии у детей имеются отдельные работы по оценке эффективности процедур при лечении и реабилитации маленьких пациентов с бронхиальной астмой. Имеющиеся подходы к назначению и прогнозированию эффектов курса гипокситерапии базируются, как правило, на результатах конкретного исследования, «громоздки» (например, работа Г.Д. Алемановой по дифференцированному подходу к гипоксической стимуляции детей с бронхиальной астмой, основанному на дискриминантном анализе множества показателей цитокинового и иммунологического профиля ребенка) и вряд ли могут быть внедрены в широкую клиническую работу [3, 8, 11, 12]. Специалистами в области гипоксического кондиционирования сформулированы общие принципы оценки гипоксической устойчивости и индивидуализации интервальных гипоксических тренировок, однако они не адаптированы для применения в педиатрической практике, для тестирования как здоровых, так и больных детей и подростков [13, 14].

**Цель исследования:** разработка протокола проведения гипоксического теста и количественных критериев оценки устойчивости — чувствительности к нормобарической гипоксии детей и подростков для выявления вариантов гипоксической устойчивости и последующего подбора адекватных индивидуализированных программ интервальных гипоксических тренировок.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 56 здоровых детей в возрасте от 10 до 12 лет (30 мальчиков, 26 девочек; средний возраст  $11,2 \pm 1,1$  года, средняя масса тела  $34,5 \pm 3,5$  кг, длина —  $140,2 \pm 4,5$  см) без хронических заболеваний. Большинство из привлеченных в исследование детей не занимались спортом, но регулярно посещали занятия физкультурой, лишь 4 мальчика дополнительно посещали спортивные секции. Протокол исследования составлен в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации от 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрен биоэтической комиссией ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №10–18 от 05.12.2018). От детей — участников исследования и их родителей было получено добровольное информированное согласие.

Исследования выполнены в утренние часы в условиях медицинского кабинета школы. Исходно со всеми школьниками проводили предварительный инструктаж по процедуре проведения гипоксических

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Глазачев Олег Станиславович — д.м.н., проф., проф. кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-9960-6608

Гепле 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

Тимофеев Юрий Сергеевич — асп. кафедры детских болезней клинического Института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-3665-5127

Самарцева Влада Германовна — асп. кафедры нормальной физиологии кафедры Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-1266-312X

Дудник Елена Николаевна — к.б.н., доц. кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-4571-1781

Запара Максим Андреевич — асп. кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-2639-6253

Чебышева Светлана Николаевна — доц. кафедры детских болезней клинического Института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5669-4214

e-mail: svetamma@gmail.com

125009 Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4

ского теста, давали рекомендации дышать спокойно, не увеличивать глубину/частоту дыхания и не задерживать дыхание во время проведения тестовой процедуры. Перед гипоксическим тестом проводили спирометрическое обследование детей с применением автоматического спирометра Micro Medical («MicroMedical Limited», Великобритания) и определением основных показателей функции внешнего дыхания. После этого дети проходили тест на устойчивость к гипоксии. В исследовании использовали сертифицированную в Российской Федерации нормобарическую установку для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе биообратной связи ReOxy Cardio («S.A. Aimediq», Люксембург) со встроенным пульсоксиметрическим датчиком («Masimo Rad-5», США).

На ребенка фиксировали ротоносовую маску, плотно прилегающую к лицу, и пальцевой пульсоксиметрический датчик и предлагали спокойно дышать через маску в течение до 10 мин. Тест производился в покое, в положении сидя, на протяжении всего теста мониторировали насыщение артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), при этом автоматически фиксировались индивидуальные значения минимального уровня  $SpO_2$  ( $SpO_2$  min) и максимальной ЧСС (ЧСС max). Концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе составляла 11%. Во время гипоксического теста проводилось измерение времени снижения  $SpO_2$  с исходного уровня (96–99%) до 80% (время десатурации, в секундах). Критерием прекращения «гипоксической фазы» теста служили  $SpO_2$  до 80% и ниже либо истечение 9 мин дыхания гипоксической газовой смесью. Отсчет времени производился автоматически по встроенному в прибор электронному секундомеру. Дополнительным критерием прекращения гипоксической фазы теста служила выраженная тахикардия (устойчивое повышение ЧСС на 30% и более от исходного уровня).

При достижении одного из описанных критериев с ребенка снимали маску, и он начинал дышать атмосферным воздухом. Определяли время восстановления насыщения артериальной крови кислородом до 97% (время реоксигенации, в секундах). В качестве интегрального показателя устойчивости к гипоксии автоматически рассчитывался гипоксический индекс как отношение времени десатурации к времени реоксигенации. До и сразу после завершения гипоксического теста у подростка с помощью автоматического тонометра с детской манжетой («AND-767, AND», Япония) измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт.ст.).

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Statistica for Windows V10.2. Результаты представлены как среднее и среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \delta$ ). Для сравнения данных несвязанных выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, в зависимых выборках —

Т-критерий Вилкоксона, позволяющие выявлять различия характеристик малых выборок. Статистически значимыми считали различия при  $p=0,05$  и менее.

## Результаты и обсуждение

Практически все дети — участники исследования удовлетворительно перенесли процедуру гипоксического теста. При этом время снижения сатурации гемоглобина кислородом до пороговых значений 80% и ниже составило в среднем 4 мин ( $245 \pm 150$  с) с индивидуальной вариабельностью от 82 до 540 с. Среднее время восстановления  $SpO_2$  до исходных составило чуть меньше минуты ( $58 \pm 40$  с) с индивидуальным разбросом от 35 до 140 с. Разброс индивидуальных значений гипоксического индекса был максимально выраженным — от 1,2 до 12,4 при среднем в выборке значений  $4,7 \pm 2,6$ .

При тестировании подростков не выявлено статистически значимых половых различий по гипоксическому индексу, продолжительности периодов десатурации и реоксигенации. У большинства мальчиков и девочек проведение гипоксического теста сопровождалось слабо выраженной гипотензивной реакцией (снижение систолического артериального давления при практически неизменном диастолическом артериальном давлении), однако у девочек в динамике теста отмечен более высокий уровень тахикардии ( $114,8 \pm 11,2$  уд/мин;  $p=0,05$ ), чем у мальчиков ( $100,8 \pm 12,2$  уд/мин).

Основным критерием прекращения «гипоксической фазы» теста было достижение  $SpO_2$  80% и ниже — у 40 (71,4%) детей, в том числе у 20 (66,7%) мальчиков и 20 (77%) девочек). У 8 (14,3%) подростков (5 мальчиков и 3 девочки) критерием прекращения подачи гипоксической газовой смеси послужила высокая ЧСС. Еще 8 (14,3%) подростков (5 мальчиков и 3 девочки) смогли перенести дыхание гипоксической газовой смесью в течение 9 мин, при этом  $SpO_2$  снизилось до 82–84%.

Учитывая выявленную существенную индивидуальную вариабельность динамики показателей устойчивости к гипоксии у подростков, а также известные эмпирические подходы к типированию реакций на дозированную гипоксию с последующим подбором адекватных курсов гипокситерапии/гипокситренировок у взрослых добровольцев и спортсменов, мы предприняли попытку выделения устойчивых типов (фенотипов) реакции подростков на дозированную нормобарическую гипоксию [9, 14]. Основными критериями дискриминации были индивидуальные значения гипоксического индекса, длительность десатурации до установленного порога, а также степень прироста ЧСС в гипоксическом тесте по сравнению с исходными величинами. На основании этих показателей выделены три однородные группы подростков — с низкой устойчивостью к гипоксии ( $n=11$ ), средним ( $n=31$ ) и высоким уровнем устойчивости к гипоксии



( $n=14$ ). Среднегрупповые значения основных индикаторов гипоксической устойчивости и гемодинамических показателей представлены в таблице.

В группе с низкой устойчивостью к гипоксии по сравнению с двумя другими группами гипоксический индекс варьировал от 1,1 до 3, при этом время «гипоксической фазы» теста было больше на 2,5–3 мин, а в динамике гипоксического теста наблюдался наибольший уровень тахикардии. Критериями прекращения дыхания гипоксической газовой смесью в этой группе были высокая скорость десатурации до 80% и ниже (у 7) и значительная тахикардия в гипоксическом тесте (у 4). Типичный пример динамики  $SpO_2$  и ЧСС ребенка из группы низкой устойчивостью к гипоксии представлен на рисунке а. В субъективных самоотчетах дети этой группы отмечали затруднения дыхания, головокружение при дыхании гипоксической смесью, незначительное онемение-покалывание в конечностях, которые купировались в течение 2–3 мин при возврате в нормоксические условия. У одной девочки гипоксический тест был прекращен на 4-й минуте по причине жалоб на головную боль и сердцебиение.

У представителей группы со средним уровнем устойчивости к гипоксии гипоксический индекс колебался от 3,2 до 7,0 при большем времени десатурации крови кислородом — 4–5,5 мин (см. таблицу).

Основным критерием прекращения «гипоксической фазы» теста было достижение порогового значения  $SpO_2$  у 4 подростков — превышение ЧСС в гипоксическом тесте на 30% и более исходной. Образец трендов  $SpO_2$  и ЧСС подростка группы со средним уровнем устойчивости к гипоксии представлен на рисунке б — десатурация до 79% на 6-й минуте, восстановление  $SpO_2$  в течение 1-й минуты, в течение гипоксического теста прирост ЧСС до 114 уд/мин.

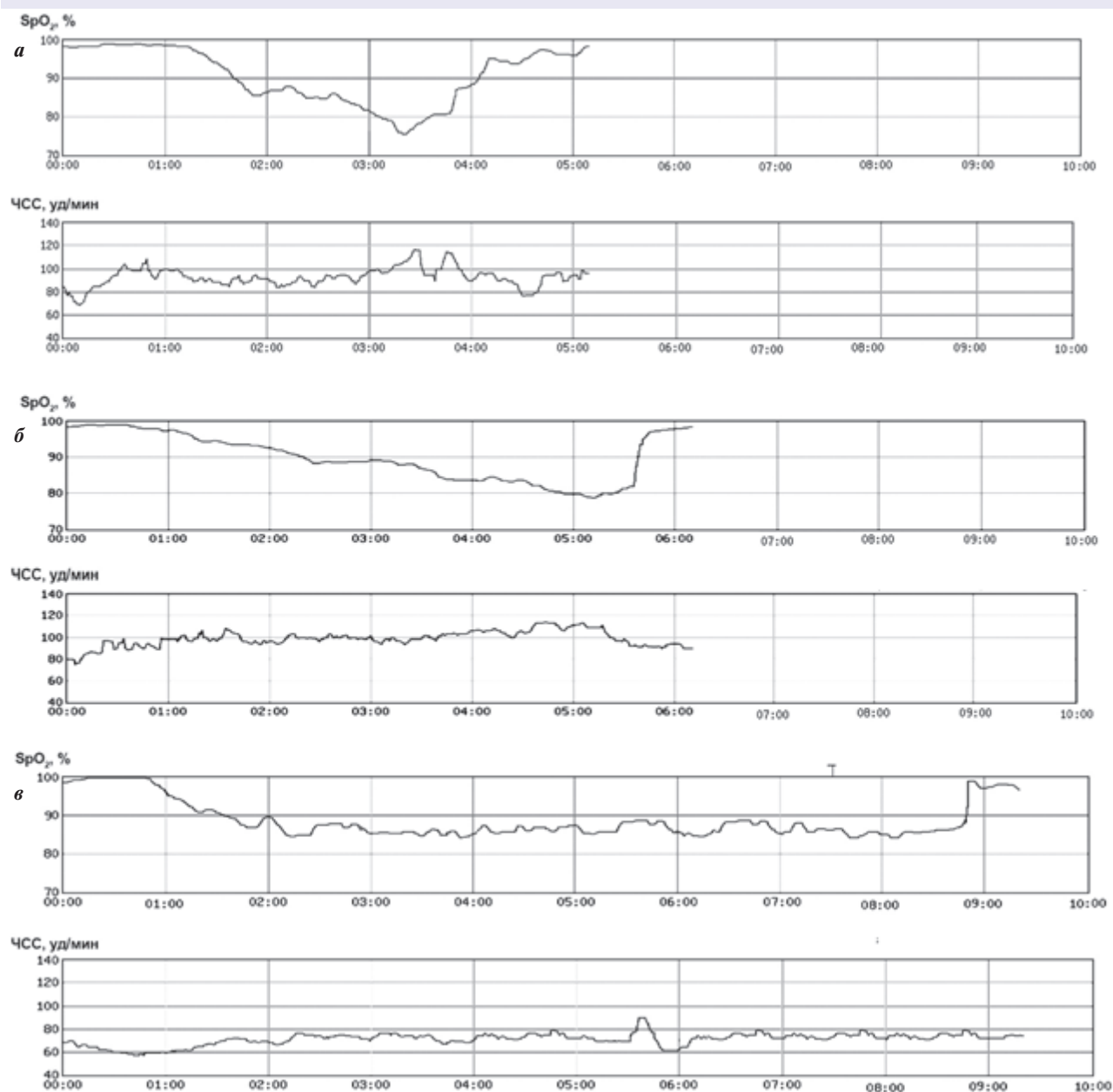
Наконец, подростки группы с высокой устойчивостью к гипоксии характеризовались высоким гипоксическим индексом в диапазоне от 7,2 до 12,0, у 6 из них снижение индивидуальных значений  $SpO_2$  в течение 9 мин не достигало порога ( $SpO_2$  оставались в диапазоне 82–87%), при этом время восстановления исходных значений  $SpO_2$  было наименьшим (см. таблицу). Пример динамики  $SpO_2$  и ЧСС подростка группы высокой устойчивостью к гипоксии представлен на рисунке в, где регистрируется плавное снижение значений сатурации до 85% в течение 9 мин при умеренном повышении ЧСС до 80–84 уд/мин. Подростки этой группы хорошо переносили гипоксический тест, по его окончании субъективно не отмечали жалоб, побочных эффектов. Все 4 школьника, занимающихся в спортивных секциях, относились к группе с высоким уровнем устойчивости к гипоксии.

Таблица. Среднегрупповые значения индикаторов переносимости нормобарической гипоксии в динамике гипоксического теста ( $M \pm \delta$ )

Table. Group average values of tolerance indicators to normobaric hypoxia in the dynamics of the hypoxic test ( $M \pm \delta$ )

Показатели	Группа НУГ	Группа СУГ	Группа ВУГ
$SpO_2$ мин, %	$82,0 \pm 2,9$	$81,7 \pm 3,0$	$82,0 \pm 2,9$
Время десатурации, с	$121 \pm 30,2$	$243,5 \pm 138$ ( $p=0,05$ )*	$382 \pm 134$ ( $p=0,01$ )* ( $p=0,01$ )**
Время реоксигенации, с	$61,0 \pm 26,0$	$52,7 \pm 30,5$	$38,2 \pm 21,2$ ( $p=0,01$ )**
Гипоксический индекс	$2,14 \pm 0,66$	$4,34 \pm 1,15$ ( $p=0,02$ )*	$9,63 \pm 2,12$ ( $p=0,01$ )* ( $p=0,01$ )**
ЧСС до ГТ, уд/мин	$82,1 \pm 7,4$	$80,9 \pm 12,6$	$80,3 \pm 9,0$
ЧСС макс., уд/мин	$113,5 \pm 10,3$ ( $p=0,007$ )#	$109,5 \pm 13,8$ ( $p=0,001$ )#	$109,0 \pm 10,8$ ( $p=0,06$ )* ( $p=0,003$ )#
САД до ГТ, мм рт.ст.	$105 \pm 5,0$	$109,0 \pm 11,1$	$115,5 \pm 9,5$ ( $p=0,07$ )*
САД после ГТ, мм рт.ст.	$101,1 \pm 6,7$	$108 \pm 14,8$	$107,0 \pm 13$ ( $p=0,04$ ) #
ДАД до ГТ, мм рт.ст.	$63,3 \pm 7,3$	$69,7 \pm 8,7$	$73,7 \pm 9,6$ ( $p=0,06$ )*
ДАД после ГТ, мм рт.ст.	$63,7 \pm 9,2$	$67,2 \pm 12,8$	$74,0 \pm 9,6$

Примечание. НУГ — низкая устойчивость к гипоксии; СУГ — средняя устойчивость к гипоксии; ВУГ — высокая устойчивость к гипоксии; ЧСС — частота сокращений сердца; ГТ — гипоксический тест; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. \* — по отношению к данным группы НУГ; \*\* — между группами СУГ и ВУГ; # — между данными до и после гипоксического теста в одной группе.



**Рисунок.** Примеры типичных трендов  $SpO_2$  и ЧСС у детей с разной устойчивостью к дозированной нормобарической гипоксии. *а* — у мальчика Б., низкая устойчивость к гипоксии, гипоксический индекс 2,1; *б* — у девочки К., средняя устойчивость к гипоксии, гипоксический индекс 4,1; *в* — у мальчика С. с высокой устойчивостью в гипоксическом тесте, гипоксический индекс 8,5, критерий прекращения «гипоксической фазы» — истечение 9 мин дыхания гипоксической смесью без снижения  $SpO_2$  до 80%.  
**Figur.** Examples of typical trends of  $SpO_2$  and heart rate in children with different resistance to dosed normobaric hypoxia. *а* — boy B., low resistance to hypoxia, the hypoxic index value is 2.1; *б* — a girl of K., average resistance to hypoxia, hypoxic index 4.1; *в* — a boy C. with high stability to hypoxia, the hypoxic index value is 8.5, individual criterion for the termination of the “hypoxic phase” is the expiration of nine minutes breathing by hypoxic gaseous mixture without reducing  $SpO_2$  to 80%.

Общей тенденцией динамики гемодинамических показателей в гипоксическом тесте во всех трех группах были статистически значимый прирост ЧСС, максимально выраженный в группе с низкой устойчивостью к гипоксии, а также минимальная динамика систолического и диастолического артериального давления (достоверное снижение САД только в группе с высоким уровнем устойчивости к гипоксии — см. таблицу).

При анализе среднegrupповых значений спирометрических показателей в работе не выявлено различий между группами подростков с различным уровнем гипоксической устойчивости — у всех обследуемых абсолютные и относительные (в процентах от должных величин) показатели функции внешнего дыхания находились в пределах нормы. Это подтверждает мнение об отсутствии влияния объемных

легочных характеристик на гипоксическую устойчивость у здоровых лиц [2].

Таким образом, нами установлены основные критерии оценки степени устойчивости у здоровых детей 10–12-летнего возраста к дозированной гипоксии, что может иметь практическое значение при выборе метода и структуры программы адаптации к периодической гипоксии.

Очевидно, что детям с низкой устойчивостью к гипоксии на начальных этапах гипокситерапии следует предлагать структуру процедур с меньшей интенсивностью гипоксических «стимулов» — 12–14% O<sub>2</sub> в течение нескольких дней, а затем под контролем результатов повторного гипоксического теста переходить на более интенсивные «стимулы». Другим подходом может быть применение метода интервальных гипоксически-гипероксических тренировок, в котором нормоксические паузы заменяются масочным дыханием умеренно гипероксической газовой смесью с 35% содержанием кислорода. Эффективность и безопасность такого протокола доказана в исследованиях у спортсменов с перетренированностью, кардиологических пациентов [6, 7].

У подростков с исходно высокой гипоксической устойчивостью допустимо применять более «жесткие» режимы интервальных гипоксических тренировок, поскольку тренировки к повторным кратковременным эпизодам нормобарической гипоксии низкой интенсивности у таких субъектов могут быть абсолютно неэффективны.

## Заключение

В результате проведенного исследования разработан протокол проведения тестов и оценки гипоксической устойчивости детей и подростков, а также предложены критерии оценки индивидуальной устойчивости — чувствительности к нормобарической гипоксии. Основным индикатором устойчивости к дозированной гипоксии у детей при проведе-

нии 10-минутного гипоксического теста с вдыханием газовой смеси с 11% содержанием кислорода может служить значение гипоксического индекса при дополнительном учете степени тахикардии и длительности времени десатурации крови. Выявлены выраженные различия по типам реакции подростков в гипоксическом тесте, что важно учитывать при индивидуализации программ гипоксических тренировок с применением различных режимов/устройств моделирования гипоксической газовой среды и адаптации к ней.

Предложенный вариант проведения гипоксического теста достаточно интенсивен по нагрузке на детский организм, однако надежно отражает индивидуальную гипоксическую толерантность и может применяться в качестве дополнительного диагностического инструмента в оценке адаптационных возможностей и неспецифической реактивности детского организма.

В то же время требуются дополнительные исследования по выявлению возрастнo-половых особенностей устойчивости детей и подростков к гипоксии, ее динамики в лечебно-реабилитационных курсах, в частности при применении разных протоколов интервальных гипоксических тренировок в педиатрической практике, а также детальное исследование молекулярных, биохимических и системных физиологических механизмов, лежащих в основе формирования гипоксической устойчивости растущего организма.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность всем школьникам — добровольцам, участвовавшим в исследовании, а также компании «AiMediq S.A.» (Люксембург) за предоставленные безвозмездно аппараты «ReOxy» для проведения гипоксических тестов. Компания и ее представители не участвовали в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке публикации.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mateika J.H., El-Chami M., Shaheen D., Ivers B. Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans. *J Appl Physiol* 2015; 118(5): 520–32. DOI: 10.1152/japplphysiol.00564.2014
2. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307: R1181–R1197. DOI: 10.1152/ajpregu.00208.2014
3. Genne H.A., Даирова Р.А., Урбах В.А. Немедикаментозная реабилитация при бронхиальной астме у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 1994; 1: 73–78. [Gepp N.A., Dairova R.A., Urbah V.A. Non medical rehabilitation for children with asthma. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 1994; 1: 73–78. (in Russ.)]
4. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia in childhood: the harmful consequences versus potential benefits of therapeutic uses. *Front Pediatr* 2015; 3: 44. DOI: 10.3389/fped.2015.00044.
5. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online* 2014; 11: 13–23. DOI: 10.1186/1475-925X-13-73.
6. Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Болотова А.В., Дудник Е.Н., Стряпко Н.В., Бедарева И.В. и др. Адаптация к гипоксии-гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации. *Рос физиол журн им. И.М. Сеченова* 2012; 98(6): 793–807. [Sazontova T.G., Glazachev O.S., Bolotova A.V., Dudnik E.N., Stryapko N.V., Bedareva I.V. et al. Adaptation to hypoxia and hyperoxia increases physical endurance: the role of reactive oxygen species and redox signaling. *Rossiyskiy Fisiologicheskii Zhurnal* (Russ J Physiol) 2012; 98(6): 793–807. (In Russ.)]

7. Сыркин А.Л., Глазачев О.С., Копылов Ф.Ю., Дудник Е.Н., Загайная Е.Э., Тутер Д.С. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни. Кардиология 2017; 57(5): 10–16. [Syrkin A.L., Glazachev O.S., Kopylov F.Yu., Dudnik E.N., Zagaynaya E.E., Tuter D.S. Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life. Kardiologiya 57(5): 10–16. 2017. (In Russ.)] DOI: 10.18565/cardio.2017.5.10–16
8. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2007; 4: 29–35. [Borukaeva I.H. Efficacy of interval hypoxic training in cases of pediatric and adolescent bronchial asthma. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2007; 4: 29–35. (in Russ.)]
9. Зеленкова И.Е., Зоткин С.В., Корнеев П.В., Копров С.В., Альмяшев Д.Х., Глазачев О.С., Грушин А.А. Вариабельность гипоксической устойчивости у спортсменов различной квалификации и спортивной специализации. Спортивная медицина: наука и практика 2016; 6(4): 5–10. [Zelenkova I.E., Zotkin S.V., Korneev P.V., Koprov S.V., Almyashev D.H., Glazachev O.S., Grushin A.A. Hypoxic tolerance variability in athletes with different training level and sport specialization. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports Medicine: Research and Practice) 2016; 6(4): 5–10. (in Russ.)]
10. Малеев Д.О. Определение индивидуальной устойчивости организма лыжников-гонщиков высокой квалификации к острой гипоксии. Человек. Спорт. Медицина 2015; 15(4): 19–23. [Maleev D.O. Defining a highly skilled ski-racer's body individual resistance to acute hypoxia. Chelovek. Sport. Meditsina (Human. Sport. Medicine) 2015; 15(4): 19–23. (in Russ.)]
11. Serebrovskaya T.V., Bakunovsky A.N., Nesvitailova K.V., Mankovska I.N. Intermittent Hypoxia in Treatment of Bronchial Asthma in Childhood. In: Intermittent Hypoxia and Human Diseases. L. Xi, T. Serebrovskaya (eds). Springer, London 2012; 135–143.
12. Алеманова Г.Д. Прогнозирование эффективности гипобарической гипоксии у детей и подростков с бронхиальной астмой. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(3): 61–66. [Alemanova G.D. Prediction of the efficiency of hypobaric hypoxia in children and adolescents with asthma. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(3): 61–66. (in Russ.)]
13. Кривошеков С.Г., Балиоз Н.В., Некипелова Н.В., Каплевич Л.В. Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие. Физиология человека 2014; 40(6): 34–40. [Krivoshchekov S.G., Balioz N.V., Nekipelova N.V., Kapilevich L.V. Age, gender and individually-typological features of reaction to sharp hypoxic influence. Fisiologiya Cheloveka (Human physiology) 2014; 40(6): 34–40. (in Russ.)]
14. Bassovitch O., Serebrovskaya T. Equipment and regimes for intermittent hypoxia therapy. In: Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. L. Xi, T. Serebrovskaya (eds). Springer, London 2011: 561–572.

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.



# Клиническое значение компьютерной капилляроскопии для дифференциальной диагностики заболеваний респираторного тракта различного генеза в детском возрасте

Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, И.М. Мельникова<sup>2</sup>, Е.В. Удальцова<sup>2,3</sup>

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

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ ЯО «Центральная городская больница», Ярославль, Россия

## The clinical significance of computer capillaroscopy for differential diagnosis of the respiratory tract diseases in children

Yu.L. Mizernitsky<sup>1</sup>, I.M. Melnikova<sup>2</sup>, E.V. Udaltsova<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>3</sup>Yaroslavl Region Central City Hospital, Yaroslavl, Russia

Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа — неинвазивный и наиболее доступный метод исследования микроциркуляторных параметров у детей; эти свойства позволяют эффективно применять его при самой разнообразной патологии в детском возрасте. Однако исследования в данном перспективном направлении при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях немногочисленны.

Цель исследования. Оценка морфофункциональных особенностей капиллярного кровотока у детей с заболеваниями дыхательной системы инфекционно-воспалительного и аллергического генеза и их клинического значения.

Материал и методы. В условиях поликлиники и стационара обследованы 238 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания. Наряду с общепринятыми клиническими методами исследования, всем пациентам проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа для оценки морфофункционального состояния микроциркуляторного русла.

Результаты. Для детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта характерны не только выраженные структурные изменения капилляров в виде слабой дифференцировки на уровне капилляров третьего эшелона, большого количества морфологически измененных капилляров, но и функциональные нарушения капиллярного русла. К таковым относятся изменение параметров всех отделов капилляров и выраженное увеличение периваскулярной зоны, что взаимосвязано с уровнем активности хронического аллергического воспаления. Эти изменения были наиболее выражены у больных бронхиальной астмой. Для пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы характерно изменение параметров микроциркуляции преимущественно в венозном отделе капилляров, больше при острых респираторных заболеваниях нижних, чем верхних дыхательных путей.

Заключение. Выявленные с помощью компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа структурные и морфофункциональные изменения микроциркуляции могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев в алгоритмах диагностики аллергических заболеваний респираторного тракта. Это будет способствовать раннему выявлению данной патологии и своевременной целенаправленной терапии.

**Ключевые слова:** дети, компьютерная капилляроскопия, заболевания респираторного тракта, бронхиальная астма, аллергический ринит, острые респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Клиническое значение компьютерной капилляроскопии для дифференциальной диагностики заболеваний респираторного тракта различного генеза в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 85–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-85-93

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,  
ORCID: 0000-0002-0740-1718

e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Мельникова Ирина Михайловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №1 Ярославского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-3621-8875

150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Удальцова Екатерина Владимировна — к.м.н., врач-ординатор педиатрического отделения Центральной городской больницы,  
ORCID: 0000-0002-7497-409X

150040 Ярославль, пр. Октября, д. 52

Болезни органов дыхания лидируют в структуре общей заболеваемости у детей и подростков, при этом бронхиальная астма у них является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний [1, 2]. Возрастные и индивидуальные особенности нередко затрудняют своевременную диагностику хронических заболеваний органов дыхания, что негативно влияет на прогноз [3]. В ходе лечения хронических заболеваний бронхолегочной системы важен мониторинг его эффективности [4, 5]. Основное значение при этом придается функциональным методам исследования [1, 4, 6–9]. Характеристика функции внешнего дыхания считается полной, если проведена оценка легочных объемов, легочной

Computerized capillaroscopy of the nail bed is a non-invasive and most accessible method for studying microcirculation parameters in children; it is effectively used in a wide variety of pediatric pathologies. However, there are only few studies in this promising direction in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases.

**Objective.** To evaluate the morpho-functional features of capillary blood flow in children with the respiratory system diseases of infectious and allergic genesis and to evaluate their clinical significance.

**Materials and method.** 238 children aged from 2 to 17 years with acute and chronic respiratory diseases were examined in the in-patient and outpatient hospitals. Along with traditional clinical methods all patients underwent computerized capillaroscopy of the nail bed to assess the morphological and functional state of the microvasculature.

**Results.** Children with allergic diseases of the respiratory tract are characterized not only by pronounced structural changes in the capillaries in the form of weak differentiation at the level of capillaries of the third tier, but also by functional disorders of the capillary bed. They include a change in the parameters of all parts of the capillary and a marked increase in the length of the perivascular zone, interconnected with the activity level of chronic allergic inflammation. These changes were most pronounced in patients with bronchial asthma. The patients with infectious diseases of the respiratory system are characterized by a change in microcirculation parameters predominantly in the venous section of the capillaries, they are more pronounced in patients with lower respiratory tract diseases rather than with upper respiratory tract diseases.

**Conclusion.** Structural and morpho-functional changes in microcirculation revealed by computerized nail capillaroscopy of the nail bed can be used as additional differential diagnostic criteria in the algorithms for the diagnosis of allergic diseases of the respiratory tract, which will contribute to the early detection of this pathology and timely therapy.

**Key words:** children, computer capillaroscopy, respiratory tract diseases, bronchial asthma, allergic rhinitis, acute respiratory diseases of the upper and lower respiratory tract.

**For citation:** Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. The clinical significance of computer capillaroscopy for differential diagnosis of the respiratory tract diseases in children. *Ros Vestn Perinatol i Peditrii* 2020; 65:(4): 85–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-85-93

вентиляции, вентиляционно-перфузионных отношений, диффузионной способности легких, газов крови, кислотно-основного состояния. В то же время оценка функции внешнего дыхания традиционными способами, как известно, доступна лишь для детей старше 5–6 лет ввиду сложности корректного выполнения ими необходимых стандартных дыхательных маневров. В связи с этим особенно актуален поиск информативных неинвазивных диагностических методов при заболеваниях дыхательной системы (в том числе аллергического генеза и прежде всего бронхиальной астмы) как для поликлинического, так и стационарного этапов оказания медицинской помощи детям.

Воспалительные процессы в слизистой оболочке бронхов, развивающиеся на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ), существенно повышают чувствительность бронхов, особенно после перенесенного гриппа, респираторно-синцитиальной и микоплазменной инфекции, коклюша [10]. При воспалительном процессе в респираторном тракте активизируются процессы перекисного окисления липидов, что может способствовать повышению гиперчувствительности бронхиального дерева [11]. Обязательным звеном в развитии воспалительного процесса при респираторной патологии инфекционного и аллергического генеза служит изменение капиллярного кровотока [12–14]. Отмечено, что значительная роль в возникновении гиперреактивности бронхов отводится воздействию медиаторов эффекторных клеток, повышению проницаемости сосудистой стенки и, как следствие, отеку стенки бронхов [15].

Для визуализации микроциркуляторных нарушений в педиатрической практике наиболее часто применяется прямая компьютерная биомикроскопия капилляров ногтевого ложа ввиду неинвазивности и высокой информативности методики [16, 17]. Работы в этом перспективном направлении при ост-

рых и хронических бронхолегочных заболеваниях пока немногочисленны [18]. Поэтому оценка особенностей капиллярного кровотока у пациентов с заболеваниями респираторного тракта различного генеза может оказаться важной для ранней, доклинической диагностики, своевременного назначения целенаправленной терапии, контроля ее эффективности [19, 20].

С учетом изложенного целью исследования было определение морфофункциональных особенностей капиллярного кровотока у детей с заболеваниями дыхательной системы инфекционно-воспалительного и аллергического генеза.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено сравнительное контролируемое проспективное наблюдение 238 пациентов с длительным (более 4 нед) кашлем в возрасте от 2 до 17 лет в условиях ГУЗ ЯО детской клинической больницы №1 и детской поликлиники №1 Ярославля. Критериями включения в исследование были возраст от 2 до 17 лет включительно; наличие кашля длительностью от 4 до 8 нед (затяжной кашель) или более 8 нед (хронический кашель); наличие информированного согласия родителей пациента на участие в исследовании, подписанного одним из родителей ребенка, а также пациентом, достигшим возраста 14 лет. Критериями исключения из исследования служили возраст младше 2 и старше 17 лет; наличие тяжелых хронических соматических, гематологических, онкологических заболеваний в периоде декомпенсации; наличие туберкулеза; применение препаратов, влияющих на деятельность дыхательной и вегетативной нервной системы, менее чем за 24 ч до обследования; отказ родителей и/или ребенка старше 14 лет от участия в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В результате углубленного клинического обследования и катамнестического наблюдения пациенты в зависимости от генеза кашля были распределены на 4 группы: 1-я группа ( $n=68$ ) — дети с кашлем вследствие перенесенного острого (острый ринит, риносинусит, ринофарингит, фарингоаденоидит, отит) или обострения хронического (хронический аденоидит, тонзиллит, фаринготонзиллит, синусит) заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза; 2-я группа ( $n=53$ ) — дети с кашлем вследствие перенесенной ОРИ нижних дыхательных путей (острый трахеит, простой и обструктивный бронхит, пневмония); 3-я группа ( $n=39$ ) — дети с кашлем вследствие аллергического ринита легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения; 4-я группа ( $n=78$ ) — дети с кашлем вследствие бронхиальной астмы легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения. В контрольную группу были включены 60 практически здоровых детей 1-й и 2-й групп здоровья, не болевших ОРИ в течение 2 мес и более до исследования. Все обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту и гендерной принадлежности ( $p>0,05$ ).

В катмнезе (в течение 6–17 мес) обследованы 88 детей. При этом длительность катмнестического наблюдения определялась временем, необходимым для верификации диагноза. Диагностику острых и хронических бронхолегочных заболеваний осуществляли на основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с основными положениями и критериями современных клинических рекомендаций, национальных научно-практических программ и согласно принятым классификациям [1, 21–23].

Всем пациентам было выполнено общеклиническое обследование, а именно: сбор и анализ анамнестических данных, осмотр, врачебное анкетирование родителей по специально разработанному опроснику, общий клинический анализ крови; по показаниям — рентгенография органов грудной клетки, компьютерная спирометрия, определение общего и специфических IgE в крови, консультации специалистов (пульмонолог, аллерголог, оториноларинголог и др.).

Наряду с общепринятыми клиническими методами обследования, для оценки морфофункционального состояния микроциркуляторного русла всем детям была проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа, которая осуществлялась при помощи цифровой камеры-окуляра DCM 800, светового микроскопа Биомед-1, осветительной системы [24, 25]. При этом анализ микроциркуляторных параметров проводили в двух режимах — ручном и автоматическом. При ручном режиме линейные показатели капиллярной сети определяли путем калибровки пиксельного расстояния полу-

ченных изображений с идентичным расстоянием на микролинейке. Автоматический режим измерения параметров проводился с помощью программного обеспечения C-Score 0.90a. В ходе выполнения капилляроскопии ногтевого ложа у всех детей оценивали качественные (форма капиллярной петли, ее отклонения от классической петли, извитость и др.) и количественные морфологические характеристики капилляров: неравномерность калибра венозной части капилляров (Nkv) и собственно капилляров (Nkc), коэффициент извитости артериальной (Kia) и венозной части капилляров (Kiv), диаметр артериальной (Da) и венозной части капилляров (Dv). Кроме того, исследовали функциональное состояние капиллярной сети путем определения длины периваскулярной зоны (L).

Значение неравномерности калибра венозной части капилляров (Nkv) и собственно капилляров (Nkc) получали путем измерения (минимум трехкратно) отдельных участков соответствующей части капиллярной сети. Коэффициенты извитости артериальной (Kia) и венозной части капилляров (Kiv) вычисляли как отношение длины средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитой части (артериальной или венозной) капилляра, к его реальной длине, и рассчитывали по формуле:  $Ki a-v = Dn/Dr$ , где  $Dn$  — длина (артериальной или венозной) части капилляра по средней линии (мкм);  $Dr$  — реальная длина (артериальной или венозной) части капилляра (мкм). Диаметр каждого из отделов капилляров (Da, Dv) и длину периваскулярной зоны (L) определяли при помощи их механического измерения [24]. Следует отметить, что исследуемые значения параметров микроциркуляторного русла, полученные при ручном и автоматическом режимах измерения, достоверно не различались ( $p>0,05$ ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладных программ Statistica (Data analysis software system, «StatSoft, Inc.», 2008) версия 10.0. Нормально распределенные количественные признаки представлены в виде средней арифметической величины ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\pm SD$ ). В случае если распределение данных отличалось от нормального, вычисляли медиану ( $Me$ ) и интерквартильные интервалы между 25-м и 75-м процентилями ([25%; 75%]); критерий Вилкоксона для сравнения зависимых групп; U-критерий Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса — для сравнения независимых групп. Статистически значимыми считали различия при  $p<0,05$ . Анализ взаимосвязи между признаками осуществляли при помощи метода ранговой корреляции Спирмена и коэффициента ранговой корреляции  $\tau$  (тау) Кендалла. С целью выявления диагностически наиболее значимых признаков был проведен факторный, кластерный и дискриминантный анализ.

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования структурных особенностей микроциркуляторного русла у детей с респираторными заболеваниями различного генеза нами обнаружено, что капиллярная сеть у пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (3-я и 4-я группы) имела слабую дифференцировку на уровне капилляров третьего эшелона, в ней также чаще встречались морфологически измененные капилляры (клубочкообразные, древовидные) по сравнению с контрольной, 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ), в которых морфологически измененные капилляры практически отсутствовали (рис. 1). При сравнительной оценке функциональных показателей микроциркуляции установлено, что в случае аллергических заболеваний респираторного тракта (3-я и 4-я группы) длина периваскулярной зоны (L) была значительно больше ( $p < 0,05$ ), особенно при бронхиальной астме (114,4 [111,3; 117,0] и 117,5 [115,0; 119,0] мкм соответственно), чем у пациентов 1-й, 2-й и контрольной групп (106,2 [101,5; 111,4], 108,3 [106,2; 113,6], 102,9 [99,6; 109,1] мкм соответственно; рис. 2). Это может

свидетельствовать о повышении степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического аллергического воспаления.

В развитии бронхиальной гиперреактивности при аллергическом воспалении важная патогенетическая роль отводится периваскулярному отеку [26–28]. Так, Е.А. Геренг и соавт. (2011) [26] при морфометрии бронхобиоптата у взрослых пациентов с бронхиальной астмой выявили расширение капилляров за счет набухания эндотелиоцитов и их ядер, разволокнение коллагеновых волокон, полнокровие сосудов собственной пластинки слизистой оболочки. Данные изменения микроциркуляции могут быть проявлением динамики тонуса сосудов, направленной на поддержание капиллярного кровотока и активацию транскапиллярного обмена при хроническом аллергическом воспалении [29].

Известно, что в развитии периваскулярного отека принимают участие факторы межклеточной адгезии ICAM-2, VCAM, CD62L и др. При увеличении их содержания в крови нарушается проницаемость капилляров, что приводит к увеличению периваскулярной зоны и, как следствие, уменьше-

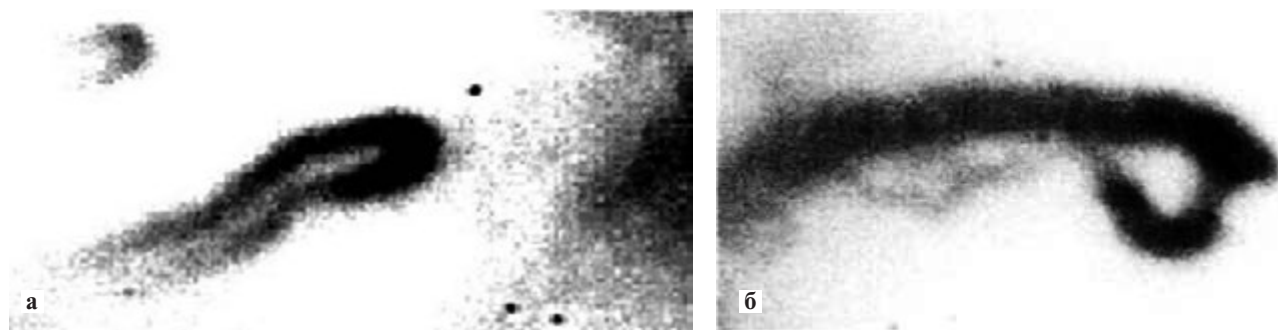


Рис. 1. Микрофотография капилляра ногтевого ложа у мальчика Г., 5 лет, диагноз: хронический аденоидит, обострение (а) и у девочки С., 10 лет, диагноз: бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, период обострения (б).

Fig. 1. Micrograph of the capillary of the nail bed in boy G., 5 years old, diagnosis: Chronic adenoiditis, exacerbation (a) and Micrograph of the capillary of the nail bed in girl S., 10 years old, diagnosis: Bronchial asthma, mild persistent, exacerbation (b).



Рис. 2. Длина периваскулярной зоны (L) у обследованных пациентов. Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса: \* – между К и 1, 2, 3 и 4-й группами; # – между 4-й и 1, 2 и 3-й группами. ОРИ – острая респираторная инфекция.

Fig. 2. The value of the length of the perivascular zone (L) in the examined patients. Statistically significant ( $p < 0,05$ ) differences in indicators according to the Kruskal–Wallis criterion: \* – between K and groups 1, 2, 3 and 4; # – between group 4 and groups 1, 2 and 3.



нию расстояния между капиллярами, увеличению артериоло-венулярного коэффициента и извитости капилляров [27, 30].

В проведенном нами исследовании при анализе морфологических параметров микроциркуляторного русла установлено, что для всех пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (3-я и 4-я группы) были характерны уменьшение диаметра артериальной части капилляров ( $D_a$ ), увеличение извитости всех отделов капилляров ( $K_{ia}$ ,  $K_{iv}$ ; рис. 3), в отличие от контрольной, 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения были наиболее значимыми при бронхиальной астме (4-я группа), что может свидетельствовать о большей выраженности хронического аллергического воспаления у детей данной группы.

Отмечено, что ремоделирование микрососудов проявляется в виде изменения формы капилляров и появления новых коллатералей, а количественное изменение соотношения факторов роста и молекул адгезии имеет большое значение в патогенезе бронхиальной астмы [31]. П.В. Бережанским и соавт. [20] показано, что у детей с бронхиальной астмой в возрасте до 3 лет отмечаются стойкие и более выраженные изменения в капиллярном русле в виде расширения

венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров.

У пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы (1-я и 2-я группы) в отличие от пациентов 3-й, 4-й и контрольной групп чаще наблюдалось изменение параметров венозного отдела капилляров в виде увеличения их диаметра —  $D_v$  (46,0 [45,1; 46,8] мкм; 50,3 [47,4; 52,1]; 45,5 [44,1; 46,0]; 45,9 [43,9; 47,4] и 44,6 [41,0; 47,9] мкм соответственно;  $p < 0,05$ ) и уменьшения неравномерности калибра —  $N_{kv}$  (0,93 [0,91; 0,94]; 0,92 [0,89; 0,93]; 0,90 [0,89; 0,91]; 0,89 [0,88; 0,90] и 0,94 [0,917; 0,967] усл. ед. соответственно;  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о снижении интенсивности процессов адаптации капиллярного русла при воздействии на организм инфекционного агента. Более выраженные морфологические изменения микроциркуляции были характерны для пациентов с ОРИ нижних дыхательных путей (2-я группа) в отличие от детей с острым или обострением хронического заболевания ЛОР-органов (1-я группа) и контрольной группы (рис. 4).

Тесную связь между степенью активности хронического аллергического воспаления и исследованными морфофункциональными показателями

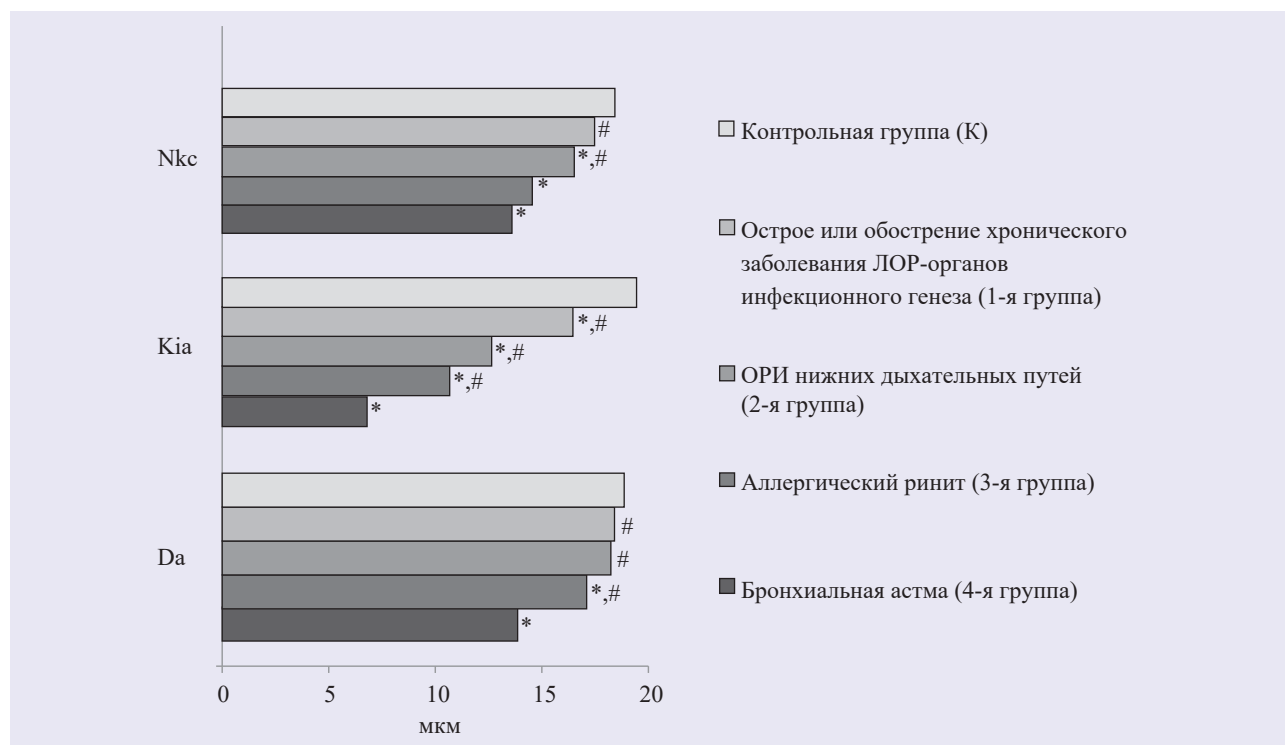


Рис. 3. Параметры капилляроскопии ногтевого ложа у обследованных пациентов: значения показателя неравномерности калибра собственно капилляров ( $N_{kc}$ ), коэффициента извитости ( $K_{ia}$ ) и диаметра артериальной части капилляров ( $D_a$ ). Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса: \* — между К и 1, 2, 3 и 4-й группами; # — между 4-й и 1, 2 и 3-й группами.

Fig. 3. Parameters of capillaroscopy of the nail bed in the examined patients: the value of the indicator of the non-uniformity of the caliber of the actual capillaries ( $N_{kc}$ ), tortuosity coefficient ( $K_{ia}$ ) and the diameter of the arterial part of the capillaries ( $D_a$ ). Statistically significant ( $p < 0,05$ ) differences in indicators according to the Kruskal–Wallis criterion: \* — between K and groups 1, 2, 3 and 4; # — between group 4 and groups 1, 2 and 3.

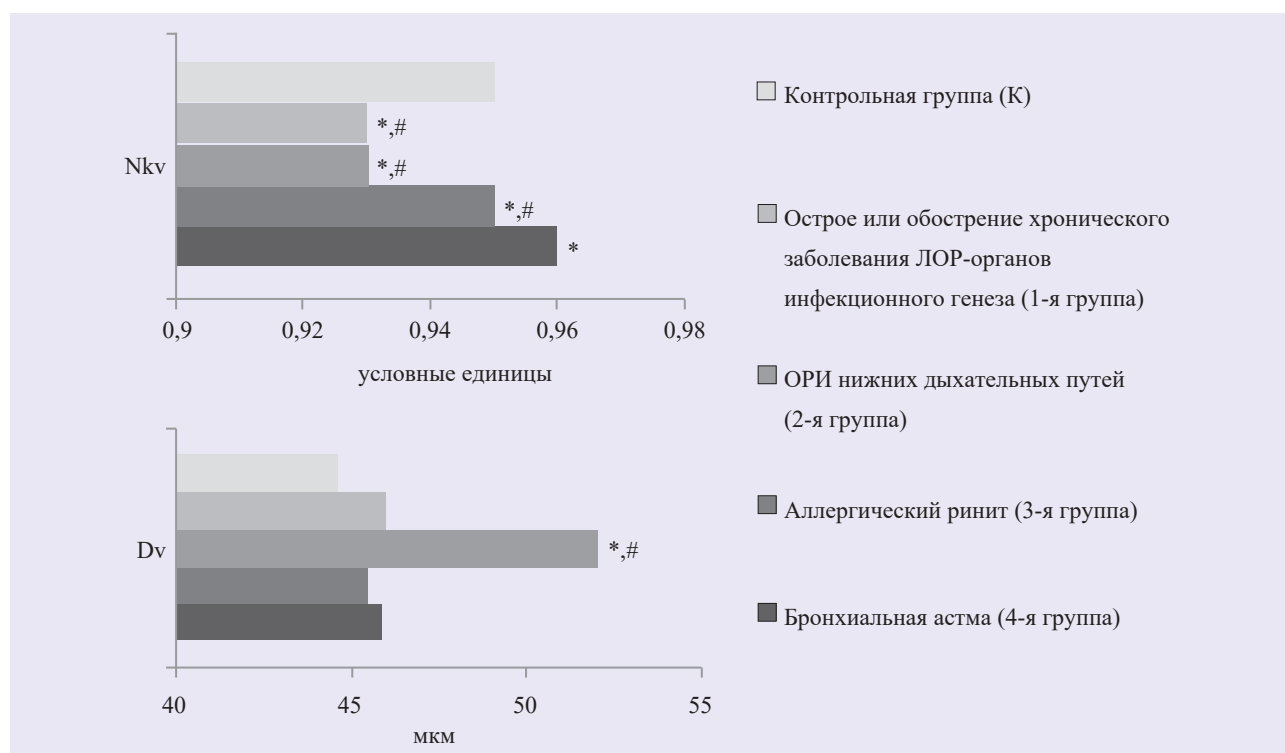


Рис. 4. Параметры капилляроскопии ногтевого ложа у обследованных пациентов: значение неравномерности калибра (Nkv) и диаметра венозного отдела капилляров (Dv). Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса: \* – между К и 1, 2, 3 и 4-й группами; # – между 4-й и 1, 2 и 3-й группами.

Fig. 4. Parameters of capillaroscopy of the nail bed in the examined patients: the value of the uneven caliber (Nkv) and the diameter of the venous section of the capillaries (Dv). Statistically significant ( $p < 0,05$ ) differences in indicators according to the Kruskal–Wallis criterion: \* – between K and groups 1, 2, 3 and 4; # – between group 4 and groups 1, 2 and 3.

капиллярного русла у детей с бронхиальной астмой (4-я группа) подтверждают выявленные нами сильные корреляции показателя L с длительностью кашля в неделях ( $r=0,63$ ;  $p < 0,05$ ), выраженностью в баллах сухих хрипов в легких ( $r=0,72$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов с кашлем вследствие аллергического ринита (3-я группа) выявлена корреляция между степенью выраженности влажного кашля в баллах и значением показателя Kia ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ). Это согласуется с данными, полученными в других исследованиях. Так, при лазерной доплеровской флоуметрии микрососудистого русла кожи у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, выявленные изменения параметров микроциркуляции коррелировали с периодом обострения заболевания и тяжестью его течения [32, 33]. В другом исследовании установлено, что при обострении бронхиальной астмы отмечаются снижение тканевой перфузии, неэффективность процессов регуляции тканевого кровотока и вазомоторной активности микрососудов, застойные процессы в микроциркуляторном русле, которые усугубляются при тяжелом течении болезни [13].

Выявленные функциональные особенности капиллярного русла у детей с заболеваниями респираторного тракта инфекционно-воспалительного и аллергического генеза имеют большое значение

в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев и служат обоснованием для их включения в диагностические алгоритмы. Так, для диагностики бронхиальной астмы у детей с длительным (более 4 нед) кашлем, наряду с углубленным анализом клинико-anamnestических данных и других функциональных показателей, мы осуществляли оценку параметров микроциркуляторного русла, а именно длины периваскулярной зоны (L) и неравномерности калибра капилляров (Nkc). В дальнейшем на основании разработанного нами диагностического алгоритма вычисляли коэффициенты дискриминантной функции  $D_1$  и  $D_2$  (патент РФ №2661721 от 19.07.2018). При этом, если у пациента с кашлем длительностью более 4 нед значение  $D_1$  больше  $D_2$ , то с большей вероятностью можно диагностировать бронхиальную астму. Специфичность этих показателей составляет 90,63% при диагностической точности 87,04% [34].

Для дифференциальной диагностики аллергического и инфекционно-воспалительного генеза заболеваний верхних дыхательных путей нами в комплекс параметров были включены микроциркуляторные показатели длины периваскулярной зоны (L) и коэффициента извитости артериальной части капилляра (Kia). В дальнейшем на основании разработанного нами диагностического алгоритма

вычисляли коэффициенты дискриминантной функции  $D_1$  и  $D_2$  (патент РФ №2653809 от 14.05.2018). При этом, если у пациента значение  $D_1$  больше  $D_2$ , то с большей вероятностью можно диагностировать заболевание инфекционно-воспалительного генеза; при значении  $D_1$  меньше  $D_2$  — аллергическое заболевание респираторного тракта. Специфичность данных показателей составляет 92,86% при диагностической значимости 83,3% [35].

## Заключение

Согласно полученным нами данным для детей с аллергическим генезом кашля, особенно при бронхиальной астме, характерны не только выраженные структурные изменения капилляров в виде слабой дифференцировки на уровне капилляров третьего эшелона, большого количества морфологически измененных капилляров (клубочкообразных, древо-видных), но и функциональные нарушения капиллярного русла, а именно: изменение параметров всех отделов капилляра и выраженное увеличение длины

периваскулярной зоны. Это свидетельствует о повышении гидратации интерстициального пространства при данной патологии, степень которой зависит от активности хронического аллергического воспаления. В свою очередь для пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы свойственно изменение параметров микроциркуляции преимущественно в венозном отделе капилляров, более выраженное при ОРИ нижних, чем верхних дыхательных путей.

Таким образом, выявленные с помощью компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа структурные и морфофункциональные изменения микроциркуляции могут быть применены в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев и включены в алгоритмы диагностики аллергических заболеваний респираторного тракта (аллергический ринит, бронхиальная астма), что может способствовать раннему выявлению данной патологии и своевременной целенаправленной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017; 160. [National program «Bronchial asthma in children. Treatment and Prevention Strategy». Moscow: Original-maket, 2017; 160. (in Russ.)]
2. Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(2): 4–12. [Mizernitsky Yu.L. Pulmonology of childhood: achievements, tasks and prospects. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(2): 4–12 (in Russ.)]
3. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. Consilium Medicum 2017; 19(11.1): 7–16. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. Differential diagnosis of protracted and chronic cough in children. Consilium Medicum 2017; 19(11.1): 7–16. (in Russ.)]
4. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: Медпрактика-М, 2012; 176. [Mizernitsky Yu.L., Tsyplenkova S.E., Melnikova I.M. Modern methods for assessing the functional state of the bronchopulmonary system in children. M.: Medpraktika-M, 2012; 176. (in Russ.)]
5. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(5): 14–20. [Tsyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L. Modern opportunities for functional diagnosis of external respiration in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60 (5): 14–20. (in Russ.)]
6. Абросимов В.Н., Аронова Е.В., Глотов С.И. Современные способы мониторингирования свистящих хрипов у больных бронхиальной астмой. Фундаментальные исследования 2012; 4–2: 420–425. [Abrosimov V.N., Aronova E.V., Glotov S.I. Modern methods of monitoring wheezing in patients with bronchial asthma. Fundamental'nyye issledovaniya 2012; 4–2: 420–425. (in Russ.)]
7. Давыдова Ю.И. Методы исследования функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения 2013; 13: 44–60. [Davydova Yu.I. Methods of studying the function of external respiration in preschool children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya 2013; 13: 44–60. (in Russ.)]
8. Фурман Е.Г., Яковлева Е.В., Малинин С.В., Фурман Г.Б., Соколовский В.Л. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей. Клиническая медицина 2014; 6(1): 83. [Furman E.G., Yakovleva E.V., Malinin S.V., Furman G.B., Sokolovsky V.L. Computer analysis of respiratory noise in children with bronchial asthma. Klinicheskaya meditsina 2014; 6(1): 83. (in Russ.)]
9. Rosen R., Amirault J., Johnston N., Haver K., Khatwa U., Rubinstein E. et al. The utility of endoscopy and multichannel intraluminal impedance testing in children with cough and wheezing. Pediatr Pulmonol 2014; 49(11): 1090–1096. DOI: 10.1002/ppul.22949
10. Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Клиническое значение определения гиперчувствительности бронхов при бронхиальной астме у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения 2003; 3: 151–154. [Trusova O.V., Korostovtsev D.S. Clinical significance of determining bronchial hypersensitivity in children with bronchial asthma. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya 2003; 3: 151–154. (in Russ.)]
11. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Бронхиальная гиперреактивность. В кн: Функциональные состояния и заболевания в педиатрии. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Длин. М.: Оверлей, 2011; 332–353. [Mizernitsky Yu.L., Tsyplenkova S.E. Bronchial hyperreactivity. In: Functional conditions and diseases in pediatrics. A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin (eds). Moscow: Overlei, 2011; 332–353. (in Russ.)]
12. Муравьев А.В., Комлев В.Л., Михайлов П.В., Ахапкина А.А., Муравьев А.А. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции. Ярославский педагогический вестник 2013; 3(2): 93–102. [Muravyov A.V., Komlev V.L., Mikhailov P.V., Akhapkina A.A., Muravyov A.A. Erythrocyte deformation:

- the role in the microcirculation. *Jaroslavskii pedagogicheskii vestnik* 2013; 3(2): 93–102. (in Russ.)]
13. Глазова Т.Г., Рывкин А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.М., Тентелова И.В. Патогенетические механизмы формирования капиллярно-трофической недостаточности при бронхиальной астме у детей. *Медицинский альманах* 2018; 3(54): 56–59. [Glazova T.G., Ryvkin A.I., Pobedinskaya N.S., Laryushkina R.M., Tentelova I.V. Pathogenetic mechanisms of formation of capillary-trophic insufficiency in children with bronchial asthma. *Meditinskii al'manakh* 2018; 3(54): 56–59. (in Russ.)]
  14. Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(2): 237–248. DOI: 10.1016/j.berh.2013.03.001
  15. Черняк А.В., Савельев Б.П., Реутова В.С., Ширяева И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. *Медицинский научный и учебно-методический журнал* 2001; 5: 121–146. [Chernyak A.V., Saveliev B.P., Reutova V.S., Shiryayeva I.S. Hyperreactivity of the bronchi by inhalation test with histamine in children and adolescents. *Meditsinskii nauchnyi i uchebno-metodicheskii zhurnal* 2001; 5: 121–146. (in Russ.)]
  16. Ingegnoli F., Gualtierotti R., Lubatti C., Bertolazzi C., Gutierrez M., Boracchi P. et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res* 2013; 90: 90–95. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.07.001
  17. Jung P., Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(8): 731–736. DOI: 10.1111/ddg.12137
  18. Allen J., Howell K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements. *Physiol Meas* 2014; 35(7): 91–141. DOI: 10.1088/0967-3334/35/7/R91
  19. Жмеренецкий К.В., Каплиева О.В., Сиротина З.В., Езерский Р.Ф. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков. *Дальневосточный медицинский журнал* 2012; 2: 59–62. [Zhmerenetsky K.V., Kaplieva O.V., Sirotina Z.V., Ezerskiy R.F. The place of microcirculation in the development of vascular disorders in children and adolescents. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* 2012; 2: 59–62. (in Russ.)]
  20. Березжанский П.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение микроциркуляторных нарушений в оценке прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии* 2014; 4: 8–13. [Berezhansky P.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. The clinical significance of microcirculatory disorders in the evaluation of the forecast of bronchial asthma in young children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2014; 4: 8–13. (in Russ.)]
  21. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 544. [Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. Diseases of the ear, throat, nose in childhood: a national guide: a short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 544. (in Russ.)]
  22. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л., Артамонов Р.Г. и др. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010; 4: 5–15. [Chuchalin A.G., Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy Yu.L., Artamonov R.G. et al. Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Pediatria. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2010; 4: 5–15. (in Russ.)]
  23. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет, 2015; 80. [RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and an algorithm for childhood allergic rhinitis. Moscow: Original-maket, 2015; 80. (in Russ.)]
  24. Федорович А.А. Капиллярная гемодинамика в эпонии верхней конечности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2006; 5: 1: 20–29. [Fedorovich A.A. Capillary hemodynamics in the upper limb eponyia. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulaciya* 2006; 5: 1: 20–29. (in Russ.)]
  25. Чочиа П.А. Анализ видеоданных, формируемых капилляроскопом, и измерение динамики кровотока. *Информационные процессы* 2014; 14(1): 79–86. [Chochia P.A. Analysis of video data generated by a capillaroscope, and measurement of the dynamics of blood flow. *Informatsionnye protsessy* 2014; 14(1): 79–86. (in Russ.)]
  26. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Д.М., Букреева Е.Б., Селиванова П.А. и др. Сравнительная ультраструктурная характеристика слизистой оболочки бронхов при различных типах воспаления дыхательных путей. *Вестник ВолГМУ* 2011; 1(37): 70–74. [Gereng E.A., Suhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova D.M., Bukreeva E.B., Selivanova P.A. et al. Comparative ultrastructural characteristics of the bronchial mucosa in various types of airway inflammation. *Vestnik VolgGМУ*. 2011; 1(37): 70–74. (in Russ.)]
  27. Березжанский П.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления об участии микроциркуляторных нарушений в патогенезе аллергического воспаления. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2012; 11: 4 (44): 4–11. [Berezhansky P.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Modern ideas about the participation of microcirculatory disorders in the pathogenesis of allergic inflammation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* 2012; 11: 4 (44): 4–11. (in Russ.)]
  28. Khor Y.H., Teoh A.K., Lam S.M., Mo D.C., Weston S., Reid D.W. et al. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(11): 1659–1667. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03349.x.
  29. Фисенко В. Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств. *Врач* 2007; 1: 17–19. [Fisenko V. Vascular component of remodeling at a bronchial asthma and effects of medical products. *Vrach* 2007; 1: 17–19. (in Russ.)]
  30. Yan W.W., Liu Y., Fu B.M. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels. *Biomech Model Mechanobiol* 2010; 9(5): 629–640. DOI: 10.1007/s10237-010-0202-1
  31. Su X., Taniuchi N., Jin E., Fujiwara M., Zhang L., Ghazizadeh M. et al. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma. *Pathobiol* 2008; 75(1): 42–56. DOI: 10.1159/000113794
  32. Тихонова И.В., Косякова Н.И., Танканга А.В., Чемерис Н.К. Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой. *Вестник РАМН* 2016; 71(3): 234–239. [Tikhonova I.V., Kosyakova N.I., Tankanaga A.V., Chemeris N.K. The effect of upper airway obstruction on skin microcirculation in patients with bronchial asthma. *Vestnik RAMN* 2016; 71(3): 234–239. (in Russ.)]
  33. Шилова А.А., Тимофеева Н.В., Войнова В.И. Особенности микроциркуляции кожи у детей с тяжелой формой бронхиальной астмы. *Новая наука: опыт, традиции, инновации* 2015; 7–2: 42–44. [Shilova A.A., Timofeeva N.V., Voinova V.I. Features of skin microcirculation in children with severe bronchial asthma. *Novaya nauka: opyt, traditsii, innovatsii* 2015; 7–2: 42–44. (in Russ.)]
  34. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей от 2 до 17 лет с затяжным и хроническим кашлем: патент №2661721. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели» 2018; 20. [Udaltsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. A method for diagnosing bronchial asthma in children from 2 to 17 years old with a protracted



and chronic cough: patent № 2661721. Ofitsial'nyi byulleten' «Izobreteniya. Poleznye modeli» 2018; 20. (in Russ.)]

35. Удалцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ дифференциальной диагностики затяжного кашля инфекционного и аллергического генеза при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей от 2 до 17 лет: патент №2653809. Официальный

бюллетень «Изобретения. Полезные модели» 2018; 14. [Udal'tsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. The method of differential diagnosis of protracted cough infectious and allergic genesis in respiratory diseases of the upper respiratory tract in children from 2 to 17 years old: patent № 2635809. Ofitsial'nyi byulleten' «Izobreteniya. Poleznye modeli» 2018; 14. (in Russ.)]

Поступила: 24.03.20

Received on: 2020.03.24

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Влияние табакокурения на состояние цилиарного эпителия респираторного тракта у подростков

Т.И. Никифорова<sup>1</sup>, И.В. Озерская<sup>2</sup>, Н.А. Геппе<sup>2</sup>, М.В. Ханды<sup>1</sup>, А.И. Черноградский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Smoking and the state of the ciliary epithelium of the respiratory tract in adolescents

T.I. Nikiforova<sup>1</sup>, I.V. Ozerskaya<sup>2</sup>, N.A. Geppe<sup>2</sup>, M.V. Handy<sup>1</sup>, A.I. Chernogradsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Цель исследования:** изучение влияния табакокурения на состояние цилиарного эпителия респираторного тракта у детей.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование, экспресс-тест на определение котинина в моче, исследование двигательной активности ресничек эпителия 931 школьнику в возрасте от 13 до 17 лет.

**Результаты.** Распространенность курения среди школьников 13–17 лет по данным анкетирования составила 13,6%. Экспресс-тест на котинин оказался положительным у 33,6% обследованных школьников. У курящих школьников частота биения ресничек составила 4,93 [4,23–5,67] Гц, что было достоверно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Относительное количество клеток с подвижными ресничками составило 30,0 [15,0–45,0] % и было также достоверно снижено по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Синхронное движение ресничек было сохранено лишь у 19,0% пациентов, что достоверно меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Сигаретный дым оказывает существенное негативное воздействие на функциональное состояние респираторного эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и способствует развитию острых и хронических заболеваний респираторного тракта у детей.

**Ключевые слова:** дети, подростки, табакокурение, сигаретный дым, котининовый тест, мукоцилиарный клиренс, цилиарный эпителий.

**Для цитирования:** Никифорова Т.И., Озерская И.В., Геппе Н.А., Ханды М.В., Черноградский А.И. Влияние табакокурения на состояние цилиарного эпителия респираторного тракта у подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 94–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-94-100

**Objective:** To study the effect of smoking on the ciliary epithelium of the respiratory tract in children.

**Material and methods.** 931 schoolchildren aged from 13 to 17 years underwent the following examinations: questionnaire, express-test of cotinine in urine, ciliary activity of the epithelium.

**Results.** According to the questionnaire, 13,6% of schoolchildren aged from 13 to 17 years were smokers. 33,6% of schoolchildren demonstrated a positive cotinine express-test. The ciliary beat frequency was 4,93 [4,23–5,67] Hz in smokers, which was significantly lower than in the control group ( $p < 0,05$ ). Relative number of cells with mobile cilia was 30,0 [15,0–45,0] %, which is significantly reduced as compared with the control group ( $p < 0,05$ ). Only 19% of patients preserved synchronous cilia movement, which was significantly lower than in the control group ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Cigarette smoke has a significant negative effect on the functional state of the respiratory epithelium, which can lead to impaired mucociliary clearance and contribute to the development of acute and chronic diseases of the respiratory tract in children.

**Key words:** children, adolescents, smoking, cigarette smoke, cotinine test, mucociliary clearance, ciliary epithelium.

**For citation:** Nikiforova T.I., Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Handy M.V., Chernogradsky A.I. Smoking and the state of the ciliary epithelium of the respiratory tract in adolescents. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(4): 94–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-94-100

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Никифорова Татьяна Ивановна — асп. кафедры пропедевтики детских болезней Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова  
e-mail: TatianaN-89@mail.ru

Ханды Мария Васильевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова  
Черноградский Александр Ильич — асп. кафедры пропедевтики детских болезней Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова  
677000 Якутск, ул. Белинского, д. 58

Озерская Ирина Владимировна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-6062-5334

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

119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

По мнению ВОЗ, курение — одна из самых значительных угроз для здоровья населения: ежегодно от последствий табакокурения умирают более 8 млн человек, в том числе 1,2 млн пассивных курильщиков, среди которых значительную часть составляют дети [1]. Курение может способствовать развитию хронических заболеваний органов дыхания. У курящих людей повышен риск развития инфекций респираторного тракта [2]. У детей, подверженных пассивному курению, отмечена более высокая заболеваемость респираторными инфекциями, особенно в первый год жизни [3].

Сигаретный дым содержит более 7000 химических веществ, из которых по меньшей мере 250 наносят вред

здоровью, а не менее 69 являются известными канцерогенами [1].

По данным ВОЗ, средняя распространенность табакокурения среди подростков в Европе за 2013/2014 гг. составила 12% для мальчиков и 11% для девочек [4]. По данным Росстата за 2018 г., распространенность курения среди подростков 15 лет и старше в России составила 11% (ежедневно курят 6,8%) [5].

Сигаретный дым относится к факторам внешней среды, которые могут негативно воздействовать на респираторный эпителий [6–8]. Находясь в постоянном контакте с внешней средой, респираторный эпителий подвергается воздействию микроорганизмов, микрочастиц, химических соединений, находящихся во вдыхаемом воздухе [9–12]. Некоторые из них оказывают негативное влияние на состояние эпителиального барьера, нарушая его целостность и повышая восприимчивость к респираторным инфекциям, а также запуская иммунные и аллергические процессы у предрасположенных лиц [13, 14].

Эпителий респираторного тракта начиная от полости носа и заканчивая мелкими бронхиолами имеет в составе значительное количество реснитчатых клеток, на поверхности которых расположено по 250–300 ресничек, или цилий. Такой тип эпителия называют также реснитчатым, или цилиарным. Благодаря ритмичным и скоординированным движениям ресничек, поверхностный слой слизи продвигается к выходу из респираторного тракта, препятствуя скоплению слизи и инфицированию. Это врожденный защитный механизм – мукоцилиарный клиренс [9, 15–17].

Одним из основных показателей двигательной активности ресничек служит частота биения ресничек, которая в норме по данным разных авторов варьирует от 5 до 15 Гц в зависимости от участка респираторного тракта и метода исследования [18–20]. Не менее важной характеристикой двигательной активности ресничек эпителия является характер движения и синхронность.

По данным исследований, как активное, так и пассивное курение приводят к нарушению двигательной активности ресничек эпителия: у курильщиков наблюдается существенное замедление назального мукоцилиарного клиренса [6, 8, 21, 22]. Выраженность этих нарушений зависит от длительности курения [6]. Замедление назального мукоцилиарного клиренса может быть связано со снижением частоты биения ресничек, потерей ресничек клетками, а также изменением вязкости слизи.

Под воздействием сигаретного дыма возникают структурные нарушения в ресничках, метаплазия и гипертрофия клеток эпителия [21, 23]. При исследовании назального эпителия у пассивных курильщиков были выявлены следующие отклонения: потеря эпителием ресничек, плоскоклеточная метаплазия, гиперплазия бокаловидных клеток, причем выраженность этих нарушений коррелировала с длительностью пассивного курения [24]. Сигаретный дым приводит к стимуляции бокаловидных клеток, к гиперпродукции муцинов 5AC и 5B [25].

Влияние сигаретного дыма на двигательную активность ресничек эпителия, вероятно, зависит от длительности воздействия. По данным исследований, кратковременное воздействие сигаретного дыма приводит к повышению частоты биения ресничек [2, 25, 26], однако при длительном воздействии двигательная активность ресничек существенно снижается [27]. Так, в эксперименте с мышами показано, что воздействие сигаретного дыма в течение 3 мес приводило к незначительному повышению частоты биения ресничек эпителия трахеи (примерно на 1 Гц). Однако через 6 мес воздействия этот показатель существенно снижался (на 2–3 Гц). Через 1 год частота биения ресничек снижалась до 1/3 от исходной. Такое снижение двигательной активности ресничек связывают с активацией протеинкиназы C в клетках эпителия [2, 27]. Кроме того, было отмечено, что через 6–12 мес воздействия сигаретного дыма постепенно снижалось количество клеток с ресничками [27].

### Характеристика детей и методы исследования

В период с 2015 по 2019 г. на базе ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова (Республика Саха, Якутия) было проведено открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование по оценке влияния курения на состояние цилиарного эпителия у детей. Исследование было одобрено локальным комитетом по биоэтической этике ФГБУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», протокол № 41 от 12 ноября 2015 г. В исследование был включен 931 подросток в возрасте от 13 до 17 лет, не имевший на момент исследования подтвержденных острых и/или хронических заболеваний бронхолегочной системы (табл. 1).

**Анкетирование.** С целью оценки распространенности активного и пассивного табакокурения среди школьников 13–17 лет (8–11 классы) было проведено анонимное анкетирование. В исследовании была использована анкета (Приложение) [28].

**Экспресс-тест на определение котинина в моче** проводился всем анкетированным школьникам. Этот тест – иммунохроматографический метод выявления продукта метаболизма никотина – котинина – в моче (ООО «Мед-экспресс-диагностика», РФ). Тест позволяет достоверно определить воздействие табачного дыма на организм как при активном, так и при пассивном курении.

**Таблица 1. Распределение обследованных школьников 13–17 лет по полу и возрасту**  
**Table 1. Distribution of examined 13–17 y.o. children by gender and age**

Группа	Абс. число (%)	Возраст, годы	
		13–14	15–17
Мальчики	533 (57,3)	220 (57,4)	313 (57,1)
Девочки	398 (42,7)	163 (42,6)	235 (42,9)
Всего	931	383	548

Исследование двигательной активности ресничек эпителия осуществлялось путем использования метода высокоскоростной видеомикроскопии. Образцы цилиндрического эпителия получали со слизистой оболочки нижней носовой раковины с помощью соскоба назальной пластиковой кюреткой ASI RhinoPro («Arlington Scientific Inc.», США). Материал получали, отступая 1–2 см от края носовой раковины, без применения местной анестезии. Взятый образец немедленно помещали на предметное стекло на каплю 0,9% раствора натрия хлорида, накрывали покровным стеклом и проводили световую микроскопию при увеличении  $\times 400$ ,  $\times 1000$  (микроскоп Микромед-3 вариант 3 LED M, «Микромед», РФ). Движение ресничек в интересующих полях зрения записывали с помощью цифровой высокоскоростной видеокамеры PYTHON 1300 («MMC-Soft», РФ), скорость съемки до 200 кадров в секунду.

Длительность каждого видеоролика составляла 2 с, для каждого образца эпителия проводили в среднем по 10 видеозаписей.

При увеличении  $\times 400$  оценивали целостность пласта эпителия, относительное количество клеток с подвижными ресничками в этом пласте, синхронность биения ресничек. При увеличении  $\times 1000$  оценивали характер движения ресничек, синхронность биения, подсчитывали частоту биения ресничек (ЧБР) по формуле: ЧБР = частота кадровой съемки (кадров/с)  $\times$  5/количество кадров, необходимое для выполнения 5 циклов биения ресничек. Для этого в режиме замедленного воспроизведения записанного видеоролика вручную подсчитывали 5 циклов биения ресничек и определяли количество кадров, требующихся для записи. Частоту биения ресничек подсчитывали в нескольких участках каждого записанного видеоролика, выбирая области с наиболее

Таблица 2. Результаты анкетирования школьников 13–17 лет  
Table 2. Results of the survey of 13–17 y.o. children

Частота курения	13—14 лет		15—17 лет		13—17 лет	
	абс. (%)		абс. (%)		абс. (%)	
Мальчики	220		313		533	
ежедневно	2 (0,9)	8 (3,6)	15 (4,8)*	53 (16,9)*	17 (3,2)	61 (11,5)
эпизодически	6 (2,7)		38 (12,1)*		44 (8,3)	
не курю	212 (96,4)		260 (83,1)		472 (88,5)	
Девочки	163		235		398	
ежедневно	4 (2,5)	12 (7,4)	16 (6,8)*	53 (22,5)*	20 (5,0)	65 (16,3)
эпизодически	8 (4,9)		37 (15,7)*		45 (11,3)	
не курю	151 (92,6)		182 (77,5)		333 (83,7)	
Всего	383		548		931	
ежедневно	6 (1,6)	20 (5,2)	31 (5,7)*	106 (19,4)*	37 (4,0)	126 (13,6)
эпизодически	14 (3,6)		75 (13,7)*		89 (9,6)	
не курю	363 (94,8)		442 (80,6)		805 (86,4)	

Примечание. \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой 13–14 лет.

Таблица 3. Результаты теста на котинин среди школьников 13–17 лет  
Table 3. Results of the cotinine test in 13–17 y.o. children

Результат теста	13–14 лет абс. (%)	15–17 лет абс. (%)	13–17 лет абс. (%)
Мальчики	220	313	533
отрицательный	123 (55,9)	244 (77,9)	367 (68,8)
положительный	97 (44,1)*	69 (22,1)	166 (31,2)
Девочки	163	235	398
отрицательный	75 (46,0)	176 (74,8)	251 (63,0)
положительный	88 (54,0)*	59 (25,2)	147 (37,0)
Всего	383	548	931
отрицательный	198 (51,7)	420 (76,6)	618 (66,4)
положительный	185 (48,3)*	128 (23,4)	313 (33,6)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой 15–17 лет.



активными ресничками. Для каждого образца определяли медиану частоты биения ресничек по всем измерениям.

**Статистическая обработка** полученных данных выполнена в программе SPSS 19. При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием метода четырехпольных таблиц с вычислением критерия Пирсона  $\chi^2$ . Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me$  [Q1; Q3]) или абсолютных и относительных (%) значений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распространенность курения среди школьников 13–17 лет по данным анкетирования составила 13,6%, из них ежедневно курили 4% детей, эпизодически – 9,6%. Распространенность курения среди мальчиков и девочек оказалась сопоставимой. В группе подростков 15–17 лет доля курящих была статистически значимо выше (19,4%, в том числе ежедневно курящих 5,7%, эпизодически курящих 13,7%), чем в группе 13–14 лет (5,2%, в том числе ежедневно курящих 1,6%, эпизодически курящих 3,6%;  $p < 0,05$ ; табл. 2).

Экспресс-тест на котинин оказался положительным у 33,6% обследованных школьников 13–17 лет. Существенных различий между мальчиками и девочками не выявлено. Распространенность курения по данным котининового теста в отличие от анкетирования в группе 13–14 лет оказалась статистически значимо выше, чем в группе 15–17 лет (48,3% против 23,4%;  $p < 0,05$ ; табл. 3).

Исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия было проведено у 76 школьников 13–17 лет (42 курящих и 34 некурящих). Частота биения ресничек в группе некурящих (группа контроля) составила 6,65 [5,17; 8,35] Гц. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия составило 55,0 [45,0; 65,0]%. Синхронное движение ресничек отмечено у 91,2% детей.

В группе курящих подростков частота биения ресничек составила 4,93 [4,23; 5,67] Гц, что было достоверно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Относительное количество клеток с подвижными ресничками составило 30,0 [15,0; 45,0]% и было также достоверно снижено по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Синхронное движение ресничек было сохранено лишь у 19,0% пациентов, что достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля (рис. 1–3).

## Обсуждение

Распространенность табакокурения среди школьников подросткового возраста (13–17 лет) в Республике Саха (Якутия) по данным анонимного анкетирования составила 13,6%. Существенных различий распространенности табакокурения среди мальчиков и девочек не выявлено. Эти данные согласуются с ранее полу-

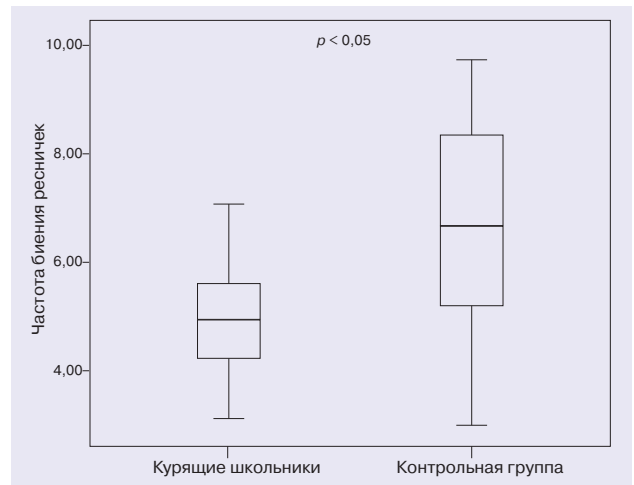


Рис. 1. Частота биения ресничек курящих и некурящих подростков.

Fig. 1. Ciliary beat frequency of smokers and non-smokers teenagers.

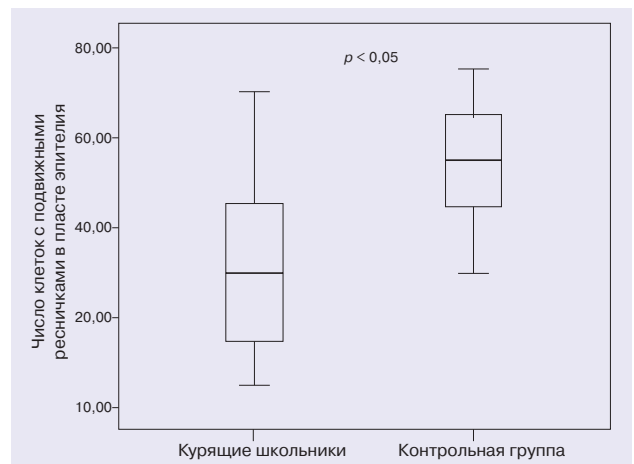


Рис. 2. Число клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия курящих детей при сравнении с контрольной группой (некурящие дети).

Fig. 2. Relative number of cells with motile cilia in the epithelial layer of smoking children compared with the control group (non-smoking children).



Рис. 3. Число курящих и некурящих детей, у которых сохранена синхронность движения ресничек.

Fig. 3. Relative number of smoking and non-smoking children who have preserved synchronized ciliary action

## Приложение. Анкета [28]

Вопрос 1	Вы когда-либо пробовали курить сигареты, делали хоть одну или две затяжки?	Да	Нет
Вопрос 2	В каком возрасте Вы впервые попробовали закурить? (Если такая попытка была)		
Вопрос 3	Сколько сигарет Вы уже выкурили за свою жизнь?		
Вопрос 4	Курите ли Вы в настоящее время?		
4.1	Ежедневно	Да	Нет
4.2	Реже 1 раза в день	Да	Нет
4.3	Не менее 1 раза в неделю	Да	Нет
4.4	Реже, чем 1 раз в неделю	Да	Нет
4.5	1 раз в месяц	Да	Нет
4.6	Реже раза в месяц или	Да	Нет
4.7	Совсем не курю	Да	Нет
Вопрос 5	Если Вы не курите, то что из нижеперечисленных утверждений для Вас характерно?		
5.1	Не собираюсь в скором времени попробовать курить сигареты	Да	Нет
5.2	Совершенно точно не закурю, если кто-нибудь из друзей предложит мне сигарету	Да	Нет
5.3	Совершенно твердо нет намерения начинать курить в ближайший год	Да	Нет
Вопрос 6	Как Вы обычно достаете сигареты?		
6.1	Покупаю в магазине	Да	Нет
6.2	Покупаю в автомате	Да	Нет
6.3	Беру у друга или брата	Да	Нет
6.4	Беру у родителей	Да	Нет
6.5	Прошу друга купить мне сигарету	Да	Нет

ченными показателями. Более распространенным вариантом было эпизодическое курение, а не ежедневное, что может свидетельствовать не столько о формировании никотиновой зависимости, сколько о ситуационности курения среди подростков, их желании соответствовать своеобразным нормам поведения в группе.

Подверженность сигаретному дыму по результатам котининового теста существенно отличалась от данных анкетирования. По результатам этого теста, доля детей, подвергающихся действию табачного дыма, была в 2,5 раза больше, чем по данным анкетирования. Этому может быть несколько объяснений.

Котининовый тест не позволяет разграничить активных и пассивных курильщиков, а также употребление никотина в других формах (жевательные формы, нюхательные смеси и т.д.). В проведенном исследовании при анкетировании не определяли распространенность пассивного курения и употребления никотина в других видах среди школьников. Несмотря на то что анкетирование было анонимным, отдельные дети, вероятно, скрывали факт курения и/или подвергались пассивному курению, что могло отразиться на результатах экспресс-теста на котинин. Кроме того, в последнее время все более широкое распространение получают альтернативные источники никотина, что также может дать положительный тест на котинин. Поскольку большая часть анкетирований проводилась в 2015 г., когда в Якутске

еще не были широко распространены другие источники никотина, можно условно отнести полученные положительные результаты на котинин на счет воздействия сигаретного дыма (активного или пассивного курения). В целом, учитывая, что дети и подростки могут скрывать факт курения сигарет или употребления никотина в других формах, для установления распространенности табакокурения и употребления никотинсодержащих продуктов предпочтительнее проводить скрининг с помощью экспресс-теста с определением котинина в моче.

Противоречивость данных литературы о влиянии курения на двигательную активность ресничек респираторного эпителия, вероятно, связана с тем, что подходы к исследованиям различаются. Некоторые авторы исследуют влияние сигаретного дыма или его конденсата на культуру клеток цилиарного эпителия *in vitro*, другие исследуют соскобы эпителия, полученные от курящих пациентов; разные авторы исследуют как назальный эпителий, так и эпителий трахеи и бронхов, которые могут различаться по чувствительности к негативным факторам внешней среды [29]. Приводя к временному ускорению двигательной активности ресничек при непродолжительном контакте (что может играть защитную роль для ускорения выведения патогенных частиц из дыхательных путей), сигаретный дым при длительном воздействии способствует формированию хронического воспаления в дыхательных путях, что негативно отра-

жается на функции эпителия и приводит к снижению двигательной активности ресничек и нарушению мукоцилиарного клиренса.

В нашем исследовании у курящих подростков отмечены существенные нарушения двигательной активности ресничек эпителия в виде снижения частоты биения ресничек, снижения количества подвижных клеток, нарушения синхронности биения ресничек. Длительность курения в среднем составляла около 1 года. Важно отметить, что функциональные нарушения эпителия имеются даже у тех детей, которые не предъявляют жалоб на состояние дыхательной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Табак — Информационный бюллетень ВОЗ, 2019 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. [Tobacco — WHO Newsletter, 2019 <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (in Russ.)]
2. Elliott M.K., Sisson J.H., West W.W., Wyatt T.A. Differential in vivo effects of whole cigarette smoke exposure versus cigarette smoke extract on mouse ciliated tracheal epithelium. *Exp Lung Res* 2006; 32(3–4): 99–118. DOI: 10.1080/01902140600710546
3. Etzel R.A. Active and passive smoking: hazards for children. *Cent Eur J Public Health* 1997; 5(2): 54–56.
4. ВОЗ: Европейское региональное бюро. Табак — данные и статистика <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics>. [WHO: Regional Office for Europe. Tobacco — Data and Statistics <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics> (in Russ.)]
5. Выборочное наблюдение поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения 2018 / Федеральная служба государственной статистики [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/ZDOR/Factors2018\\_2812/index.html](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Factors2018_2812/index.html). [Selective monitoring of behavioral factors affecting public health 2018/Federal Public Statistics Service. [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/ZDOR/Factors2018\\_2812/index.html](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Factors2018_2812/index.html) (in Russ.)]
6. Baby M.K., Muthu P.K., Johnson P., Kannan S. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance: A comparative analysis using saccharin test. *Lung India* 2014; 31: 39–42.
7. Liu Y., Di Y.P. Effects of second hand smoke on airway secretion and mucociliary clearance. *Front Physiol* 2012; 3: 342. DOI: 10.3389/fphys.2012.00342.
8. Xavier R.F., Ramos D., Ito J.T., Rodrigues F.M.M., Bertolini G.N., Macchione M. et al. Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers. *Respiration* 2013; 86(6): 479–485. DOI: 10.1159/000348398.
9. Быкова В.П., Бахтин А.А. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета. *Российская ринология* 2016; 1: 43–49. [Bykova V.P., Bakhtin A.A. Epithelial structures of the mucous membranes of the upper respiratory tract — a connecting link of innate and adaptive immunity. *Rossiiskaya rinologiya* 2016; 1: 43–49 (in Russ.)]
10. Васина Л.А., Карабаева Г.С. Влияние препарата Аквамарис на цилиарную активность мерцательных клеток слизистой оболочки носа у больных полипозным риносинуситом. *Российская медицинская академия последипломного образования* 2008; 1: 13–15. [Vasina L.A., Karabaeva G.S. The effect of the drug Aquamaris on the ciliary activity of ciliated cells of the nasal mucosa in patients with polypous rhinosinusitis. *Rossiiskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya* 2008; 1: 13–15. (in Russ.)]
11. Крамной А.И., Державина Л.Л., Козлов В.С. Влияние топических кортикостероидов на двигательную активность цилиарного аппарата и время мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа. *Российская ринология* 2006; 2: 23–23. [Kramnoy A.I., Derzhavina L.L., Kozlov V.S. The effect of topical corticosteroids on the motor activity of the ciliary apparatus and the time of mucociliary transport of the nasal mucosa. *Rossiiskaya rinologiya* 2006; 2: 23–23. (in Russ.)]
12. Шиленкова В.В. Частота биения ресничек мерцательного эпителия полости носа у здоровых детей. *Российская оториноларингология* 2008; 2: 87–89. [Shilenkova V.V. The frequency of beating of cilia of the ciliated epithelium of the nasal cavity in healthy children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya* 2008; 2: 87–89. (in Russ.)]
13. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. *Доктор.Ру Педиатрия* 2017; 15(144): 16–20. [Ozerskaya I.V., Genne N.A., Malyavina U.S. The functional state of the ciliary epithelium of the upper respiratory tract in children with bronchial asthma. *Doktor.Ru Pediatriya* 2017; 15(144): 16–20. (in Russ.)]
14. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review. *Pediatric Pulmonol* 2016; 51: 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304
15. Генне Н.А., Озерская И.В. Факторы, влияющие на состояние цилиарного эпителия и мукоцилиарный клиренс. *Эффективная фармакотерапия* 2011; 33: 24–28. [Genne N.A., Ozerskaya I.V. Factors affecting the state of ciliary epithelium and mucociliary clearance. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2011; 33: 24–28. (in Russ.)]
16. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру Педиатрия* 2018; 11(155): 50–56. [Ozerskaya I.V., Genne N.A., Malyavina U.S. Features of respiratory epithelium in children with asthma and allergic rhinitis. *Doktor.Ru Pediatriya* 2018; 11(155): 50–56. (in Russ.)]
17. Hallstrand T.S., Hackett T.L., Altemeier W.A., Matute-Bello G., Hansbro P.M., Knight D.A. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation. *Clin Immunol* 2014; 151: 1–15. DOI: 10.1016/j.clim.2013.12.003
18. Лаберко Е.Л., Талалаев А.Г., Богомилский М.Р., Булих А.В. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей. *Вестник оторино-*

## Заключение

Таким образом, показано, что сигаретный дым оказывает существенное негативное воздействие на функциональное состояние респираторного эпителия, что может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса и способствовать развитию острых и хронических заболеваний респираторного тракта у детей.

Пропаганда здорового образа жизни, начиная с самого раннего возраста, поддержка отказа от курения среди молодежи — важный шаг на пути профилактики болезней органов дыхания и сохранения здоровья населения.

- ларингологии 2015; 2: 40–44. [Laberko E.L., Talalaev A.G., Bogomilsky M.R., Bullikh A.V. The methodology of an objective study of the state of mucociliary clearance in children. Vestnik otorinolaringologii 2015; 2: 40–44. (in Russ.)]
19. Smith C.M., Djakow J., Free R.C., Djakow P., Lonnen R., Williams G. et al. CiliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. *Cilia* 2012; 1: 14. DOI: 10.1186/2046-2530-1-14
  20. Chilvers M.A., O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high-speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax* 2000; 55: 314–317. DOI: 10.1136/thorax.55.4.314
  21. Vanker A., Gie R.P., Zar H.J. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2017; 11(8): 661–673. DOI: 10.1080/17476348.2017.1338949
  22. Habesoglu M., Demir K., Yumusakhuylu A.C., Yilmaz A.S., Oysu C. Does passive smoking have an effect on nasal mucociliary clearance? *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2012; 147(1):152–156. DOI: 10.1177/0194599812439004
  23. Tilley A., Walters M., Shaykhiev R., Crystal R. Cilia Dysfunction in Lung Disease. *Ann Rev Physiol* 2015; 77: 379–406. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071931
  24. Elwany S., Ibrahim A.A., Mandour Z., Talaat I. Effect of passive smoking on the ultrastructure of the nasal mucosa in children. *Laryngoscope* 2012; 122(5): 965–959. DOI: 10.1002/lary.23246
  25. Cao X., Wang Y., Xiong R., Muskhelishvili L., Davis K., Richter P.A. et al. Cigarette whole smoke solutions disturb mucin homeostasis in a human in vitro airway tissue model. *Toxicol* 2018; 409: 119–128. DOI: 10.1016/j.tox.2018.07.015
  26. Zhou H., Wang X., Brighton L., Hazucha M., Jaspers I., Carson J.L. Increased nasal epithelial ciliary beat frequency associated with lifestyle tobacco smoke exposure. *Inhal Toxicol* 2009; 10: 875–881. DOI: 10.1080/08958370802555898
  27. Simet S.M., Sisson J.H., Pavlik J.A., DeVasure J.M., Boyer C., Liu X. et al. Long-Term Cigarette Smoke Exposure in a Mouse Model of Ciliated Epithelial Cell Function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43: 635–640. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0297OC
  28. Профилактика табакокурения среди детей и подростков. Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Геппе. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 143. [Prevention of tobacco smoking among children and adolescents. Guide for doctors. N.A. Geppe (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 143. (in Russ.)]
  29. Kuehn D., Majeed S., Guedj E., Dulize R., Baumer K., Iskandar A. et al. Impact Assessment of Repeated Exposure of Organotypic 3D Bronchial and Nasal Tissue Culture Models to Whole Cigarette Smoke. *J Vis Exp* 2015; 96:52325. DOI: 10.3791/52325

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.



# Особенности течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Д.Ю. Овсянников<sup>1</sup>, Н.М. Агарков<sup>2</sup>, А.А. Модестов<sup>3</sup>, Л.П. Чичерин<sup>4</sup>, Д.А. Кравчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

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

## Features of the course of bronchial asthma in children with a history of bronchopulmonary dysplasia

D.Yu. Ovsyannikov<sup>1</sup>, N.M. Agarkov<sup>2</sup>, A.A. Modestov<sup>3</sup>, L.P. Chicherin<sup>4</sup>, D.A. Kravchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples Friendship University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>South-West State University, Kursk, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

**Введение.** Развитие бронхиальной астмы у детей часто связано с перенесенной ранее бронхолегочной дисплазией.

**Цель исследования.** Изучение особенностей клинического течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе.

**Характеристика детей и методы исследования.** Основная группа представлена 77 пациентами с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией в анамнезе. Контролем служил 81 больной с бронхиальной астмой без бронхолегочной дисплазии в анамнезе. Диагностику проводили в соответствии с Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Уровень иммуноглобулинов определяли иммуноферментным анализом.

**Результаты.** У больных бронхиальной астмой с бронхолегочной дисплазией в анамнезе отмечена более ранняя манифестация бронхиальной астмы, легкое течение, редкая потребность в ингаляционных бронхолитиках, существенная диспропорция в изменении уровня и частоты маркеров аллергического воспаления — частая эозинофилия с меньшим повышением уровня общего IgE. Разработанная этапная программа обследования и ведения детей с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией позволит улучшить диагностику и лечение пациентов.

**Заключение.** Выявленные клинические особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе необходимо учитывать в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия, клинические особенности.

**Для цитирования:** Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Модестов А.А., Чичерин Л.П., Кравчук Д.А. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 101–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-101-107

**Introduction.** The development of bronchial asthma in children is often associated with previous bronchopulmonary dysplasia.

**Objective.** To study the features of the clinical course of bronchial asthma in children with a history of bronchopulmonary dysplasia. Children characteristics and research methods. The test group consisted of 77 patients with a history of bronchial asthma and bronchopulmonary dysplasia. The control group included 81 patients with bronchial asthma without bronchopulmonary dysplasia. The patients were diagnosed in accordance with the Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. The level of immunoglobulins was determined by enzyme immunoassay.

**Results.** The patients with bronchial asthma and bronchopulmonary dysplasia demonstrated an earlier manifestation of bronchial asthma, a mild course and a rare need for inhaled bronchodilators, significant disproportions in changing the level and frequency of allergic inflammation markers — frequent eosinophilia with a lower increase in total IgE. The developed stage-by-stage program of examination and management of children with bronchial asthma and bronchopulmonary dysplasia will improve the diagnosis and treatment of patients with these diseases.

**Conclusion.** The pediatricians shall take into account the identified clinical features of bronchial asthma in children with a history of bronchopulmonary dysplasia in their practice.

**Key words:** children, bronchial asthma, bronchopulmonary dysplasia, clinical features.

**For citation:** Ovsyannikov D.Yu., Agarkov N.M., Modestov A.A., Chicherin L.P., Kravchuk D.A. Features of the course of bronchial asthma in children with a history of bronchopulmonary dysplasia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 101–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-101-107

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0002-4961-384X

Кравчук Дарья Андреевна — к.м.н., лаборант кафедры педиатрии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0002-1829-8592

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Агарков Николай Михайлович — д.м.н., проф. кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета,

ORCID: 0000-0002-4821-3692

e-mail: vitalaxen@mail.ru

305040 Курск, ул. 50 Лет Октября, д. 94

Модестов Арсений Арсеньевич — д.м.н., проф. Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4892-3392

119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2

Чичерин Леонид Петрович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела стратегического анализа в здравоохранении Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0001-7632-1730

105064 Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

**Б**ронхиальная астма и бронхолегочная дисплазия относятся к наиболее тяжелым хроническим заболеваниям органов дыхания в детском возрасте [1, 2]. Исследования, проведенные в различных странах, свидетельствуют о продолжающемся росте или стабильно высокой распространенности бронхиальной астмы среди детей в большинстве районов мира [3].

В Российской Федерации заболеваемость бронхиальной астмой у детей в возрасте 0–14 лет занимает второе место среди болезней органов дыхания, составляя 1189,4 случая на 100 тыс. детского населения [4]. Согласно результатам последнего метаанализа распространенность в России верифицированной бронхиальной астмы среди детей 7–8 лет составляет 4,7%, а в возрасте 13–14 лет – 5,3% [5]. Распространенность бронхолегочной дисплазии в России, по данным различных источников, варьирует от 0,13 до 15,5% [6]. Однако конкретная официальная информация о распространенности бронхолегочной дисплазии в нашей стране отсутствует. В зарубежных странах частота этого заболевания среди новорожденных детей с очень низкой массой тела изменяется от 6,7 до 49,0% [7].

До настоящего времени дискуссионным остается вопрос об отношении бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту бронхиальной астмы в семейном анамнезе у детей с развившейся бронхолегочной дисплазией [8] и у пациентов с тяжелой бронхолегочной дисплазией [9], описывается трансформация бронхолегочной дисплазии в бронхиальную астму [10]. По достижении 3-летнего возраста в 1/3 случаев происходит выздоровление от бронхолегочной дисплазии, а у 35% детей, перенесших бронхолегочную дисплазию, развивается бронхиальная астма [11]. Наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с бронхолегочной дисплазией к группе риска развития бронхиальной астмы [12, 13]. С другой стороны, бронхолегочная дисплазия, согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей» [14] и Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA [15] включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на бронхиальную астму у детей [14, 15].

Малоизученным остается вопрос об особенностях бронхиальной астмы у детей, рожденных преждевременно, в том числе перенесших бронхолегочную дисплазию [16]. Клиническую картину особенностей течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе во всем мире анализируют недостаточно, ограничиваясь единичными клиническими наблюдениями [17, 18].

**Цель исследования:** изучение особенностей клинического течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе.

## Характеристика детей и методы исследования

В соответствии с критериями диагноза бронхиальной астмы [19] были отобраны 77 пациентов, у которых на момент обследования имелись бронхиальная астма и бронхолегочная дисплазия в анамнезе; эти дети составили основную группу. Критериями включения в основную группу послужили: возраст младше 4 лет, наличие бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии в анамнезе.

Критериями исключения из основной группы были отсутствие у больных с бронхиальной астмой диагноза бронхолегочной дисплазии в анамнезе, отсутствие у пациентов с бронхолегочной дисплазией диагноза бронхиальной астмы, наличие других хронических заболеваний респираторной системы (синдром Вильсона–Микити, муковисцидоз, синдром Зиверта–Картагенера).

В контрольную группу вошел 81 пациент только с бронхиальной астмой в возрасте младше 7 лет. Все дети указанных групп наблюдались пульмонологом и другими специалистами на базе детской инфекционной клинической больницы №6 Москвы и кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов.

Детям основной и контрольной групп выполняли клиническое обследование, общий анализ крови, аллергологическое исследование. Последнее включало определение общего IgE, специфических IgE к пищевым, бытовым, пыльцевым и грибковым аллергенам методом иммуноферментного анализа.

Для статистического анализа полученных данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2013, StatSoft. Statistica 10, IBM SPSS Statistics V23.0. Для представления непрерывных количественных показателей рассчитывали медианы с интерквартильным размахом [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] ввиду непараметрического распределения большинства показателей в одной или нескольких группах либо в общей выборке. Проверку непрерывных количественных показателей на нормальность распределения выполняли с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания распределения в группах исследования по любым качественным показателям рассчитывали выраженные в процентах от общей численности анализируемой группы частоты признаков.

Межгрупповые сравнения по количественным показателям в несвязанных выборках выполняли с применением рангового непараметрического U-критерия Манна–Уитни ввиду непараметрического распределения большинства показателей и значительной разницы дисперсий в группах исследования. Различия по частотным показателям анализировали с использованием критерия  $\chi^2$  при наличии ожидаемых частот в таблицах сопряжения более 20 либо с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса в случае необходимости срав-

нений при наличии ожидаемых частот в таблицах сопряжения менее 20, но более 10. При наличии ожидаемых частот, равных 10 и менее, применялся точный критерий Фишера.

Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы ( $\alpha$ ) для всех сравнений было принято равным 0,05. При проверке нормальности распределения непрерывных показателей с применением критерия Колмогорова—Смирнова критическое значение уровня статистической значимости составило 0,1.

## Результаты и обсуждение

При распределении пациентов основной и контрольной групп по полу достоверных различий в сравниваемых группах не установлено (табл. 1). Средний возраст постановки диагноза бронхиальной астмы у детей основной группы с бронхолегочной дисплазией в анамнезе был меньше, чем у детей контрольной группы без бронхолегочной дисплазии: 3,5 [2,25; 5,0] и 4,96 [2,92; 7,0] соответственно. Различия статистически значимо.

В основной группе у 69 детей возобновление эпизодов приступов бронхиальной астмы отмечено после «светлого промежутка» — продолжительной ремиссии бронхолегочной дисплазии (6 мес и более). Эпизоды бронхиальной обструкции у больных данной категории характеризовались типичными для бронхиальной астмы клиническими симптомами: внезапным возникновением после контакта с аэроаллергенами, при провокации острым респираторным заболеванием (ОРЗ); с нормальной или субфебрильной температурой тела, быстрым купированием бронхолитиками;

после прекращения контакта с аллергенами/ирритантом (эффект элиминации) отмечалась сезонность в зависимости от триггера (осенне-зимняя при ОРЗ, весенне-летняя при поллинозе, осенняя при грибковой сенсибилизации). У 8 пациентов основной группы симптомы бронхиальной обструкции вследствие бронхиальной астмы персистировали непрерывно.

Клиническая картина обострений бронхолегочной дисплазии и бронхиальной астмы имеет сходство, и сложно различить истинную причину эпизодов бронхиальной обструкции у пациентов с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией в анамнезе. Известна высокая частота обострений у детей с бронхолегочной дисплазией на протяжении первых 3 лет жизни, независимо от наличия бронхиальной астмы. Как показал анализ, проведенный у пациентов контрольной группы, частота обострений у детей 1, 2 и 4-го годов жизни составляет 32,7, 10,0 и 0,9% соответственно. В других исследованиях сообщается о еще более высоком показателе у детей аналогичного возраста (58,8, 58,3 и 38% соответственно) [20]. В связи с этим в отечественной классификации бронхолегочных заболеваний у детей с бронхолегочной дисплазией подчеркивается регресс клинических проявлений заболевания с возрастом [19].

У наблюдавшихся 77 пациентов основной группы с сочетанием бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии в анамнезе на 2-м ( $p=0,0002$ ) и 3-м ( $p=0,0008$ ) годах жизни чаще отмечались эпизоды приступов бронхиальной астмы по сравнению с группой контроля. У 69 больных они характеризовались «светлым промежутком», а также типичными для бронхиальной астмы признаками (зависимость от воздействия триггеров — аллергенов и поллютантов, сезонность, нормальная или субфебрильная температура тела, быстрый положительный эффект от воздействия ингаляционных бронхолитиков, от прекращения контакта с аллергеном).

У больных основной группы через год после первичного обследования по сравнению с контрольной группой чаще отмечалось легкое интермиттирующее (45,5% против 17,3%;  $p=0,0003$ ) течение бронхиальной астмы (табл. 2), но достоверно реже регистрировалось легкое персистирующее течение. Легкое

Таблица 1. Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу

Table 1. Distribution of patients in the main and control groups by gender

Пол	Основная группа (n=77)		Контрольная группа (n=81)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужской	51	66,2	56	69,1	0,6966
Женский	26	33,8	25	30,9	0,6966

Таблица 2. Распределение пациентов основной и контрольной групп по тяжести течения бронхиальной астмы

Table 2. Distribution of patients in the main and control groups by severity of bronchial asthma

Течение	Основная группа (n=77)		Контрольная группа (n=81)		p
	абс.	%	абс.	%	
Легкое интермиттирующее	35	45,5	14	17,3	0,0003*
Легкое персистирующее	33	42,9	57	70,4	0,0005*
Среднетяжелое персистирующее	7	9,1	6	7,4	0,7771
Тяжелое персистирующее	2	2,5	4	4,9	0,6820

Примечание.  $p=0,0006$  (точный критерий Фишера для множественных сравнений); \* —  $p<0,05$  (критерий  $\chi$ -квадрат с поправкой Йейтса); # —  $p<0,05$  (критерий  $\chi$ -квадрат).

интермиттирующее течение подтверждается более редкой потребностью в ингаляционных бронхолитиках ( $p=0,0034$ ), а также отсутствием назначения системных глюкокортикостероидов, астматического статуса в анамнезе и госпитализаций. Это согласуется с наблюдениями Е.В. Broström и соавт. [21]. При катамнестическом исследовании, проведенном в Швеции, никто из 28 пациентов 6–8 лет с бронхолегочной дисплазией, у 50% которых была ранее бронхиальная астма, не нуждался в назначении системных глюкокортикостероидов и только одному ребенку потребовалась госпитализация за период наблюдения [21].

Со степенью тяжести пациентов основной и контрольной групп коррелировала потребность в назначении ингаляционных бронходилататоров для купирования приступа бронхиальной астмы, потребность в них была статистически значимо ниже ( $p=0,0156$ ) у детей основной группы (табл. 3). Среди пациентов, у которых сформировалась бронхиальная астма на фоне бронхолегочной дисплазии, не отмечалось ни одного случая астматического статуса, в то время как у пациентов контрольной группы частота развития астматического статуса составила 2,5%.

У всех пациентов с бронхиальной астмой вне зависимости от наличия или отсутствия бронхолегочной дисплазии в анамнезе определяли количество эозинофилов в периферической крови и выполняли исследование аллергологического статуса с определением количества общего IgE. В основной группе статистически значимо у большего числа больных имелась эозинофилия (41,6% против 25,9% в контрольной группе;  $p<0,05$ ). По современным данным, эозинофилия часто отмечается в популяции недоношенных и коррелирует с гестационным

возрастом — чем меньше последний и масса тела при рождении, тем чаще встречается повышение содержания эозинофилов в периферической крови [22, 23]. В исследовании, проведенном J.Y. Yang и соавт. [22], включавшем 261 ребенка, родившегося до 34 нед беременности, частота выявления эозинофилии составила 22,4%, причем у детей с бронхолегочной дисплазией эозинофилия отмечалась еще чаще — у 88,9%. Риск тяжелой эозинофилии ( $>12\%$ , или  $>3000 \cdot 10^9/\text{л}$ ) у пациентов с бронхолегочной дисплазией был выше (отношение шансов 7,23; 95% доверительный интервал 1,02–51,1;  $p<0,01$ ) по сравнению с детьми без таковой [22]. Однако число пациентов с повышенным уровнем общего IgE в крови было практически одинаковым в сравниваемых группах — 53,2 и 49,4% соответственно ( $p>0,05$ ). Повышение уровня общего IgE у детей основной группы было менее значительным (2,23 [1,50; 3,32]), чем у детей контрольной группы (6,35 [3,30; 9,00];  $p<0,0001$ ). Такое различие по уровню общего IgE может быть связано с достоверной разницей в возрасте пациентов основной (медиана 3,96 года) и контрольной (медиана 6,58 года) групп. Следовательно, согласно нашим данным, лабораторными маркерами бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе служат эозинофилия крови и снижение уровня общего IgE.

При анализе сенсibilизации пациентов основной и контрольной групп к различным группам аллергенов установлено отсутствие репрезентативных различий (табл. 4). Больные обеих групп имели преимущественно сенсibilизацию к ингаляционным аллергенам, среди них доминировали бытовые и пылевые аллергены. У пациентов обеих групп

Таблица 3. Распределение пациентов по препарату, купирующему приступ бронхиальной астмы

Table 3. Distribution of patients on the drug that relieves a bronchial asthma attack

Препарат	Основная группа ( $n=77$ )		Контрольная группа ( $n=81$ )		$p$
	абс.	%	абс.	%	
Ингаляционные бронхолитики	44	57,1	61	75,3	0,0156*
ИГКС	12	15,6	19	23,5	0,2960

Примечание. \* —  $p<0,05$  (критерий хи-квадрат). ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 4. Распределение пациентов по частоте сенсibilизации к аллергенам различным групп

Table 4. Distribution of patients by frequency of sensitization to different groups of allergens

Группа аллергенов	Основная группа ( $n=77$ )		Контрольная группа ( $n=81$ )		$p$
	абс.	%	абс.	%	
Не выявлено	1	1,3	1	1,2	$>0,9999$
Пищевые	25	32,5	24	29,6	0,6999
Ингаляционные, всего	76	98,7	80	98,8	$>0,9999$
бытовые	42	55,3	37	46,3	0,2652
пылевые	41	53,9	32	40,0	0,0833
грибковые	32	42,1	23	28,7	0,0825



Таблица 5. Этапная программа обследования и ведения пациентов с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией  
Table 5. Stage-by-stage program of examination and management of patients with bronchial asthma and bronchopulmonary dysplasia

Параметр	Признак	Пациенты с бронхолегочной дисплазией	Пациенты с бронхолегочной дисплазией и бронхиальной астмой
Анамнез	Масса тела при рождении, г	<2500	Чаще низкая масса тела (1500–2499)
	Гестационный возраст	Любой	Чаще 34–36 нед (поздние недоношенные)
	Кислородозависимость в 36 нед постконцептуального возраста	Любая степень	FiO <sub>2</sub> >30%; СРАР; ИВЛ (тяжелая бронхолегочная дисплазия)
	Отягощенный семейный анамнез по бронхиальной астме	Как в популяции	Часто
Клиническая картина (эпизоды бронхиальной обструкции)	Возраст	0–3 года	Чаще на 2–3-м году жизни и старше
	«Светлый промежуток»	Нехарактерен	Характерен
	Триггеры	ОРВИ	ОРВИ, аллергены, физическая нагрузка
	Лихорадка	Субфебрильная/фебрильная	Отсутствует/субфебрильная
	Эффект элиминации аллергена, irritанта	Нехарактерен	Характерен
	Сезонность	Осень–зима–весна	Зависит от триггера: – ОРВИ: осень–зима–весна; – пыльцевые аллергены: весна–лето; – бытовые аллергены: круглогодично; – грибковые аллергены: осень
Лабораторные обследования	Сопутствующие аллергические заболевания (АтД, АР)	Нечасто	Часто
	Эозинофилия крови (>5%)	Возможна	Часто
	Повышение уровня общего IgE	Возможно	Часто
	Специфические IgE-антитела к ингаляционным, реже к пищевым, аллергенам, класс	0–1	≥ 2
Лекарственная терапия	Ингаляционные бронхолитики	При бронхиальной обструкции	При бронхиальной обструкции
	ИГКС	Базисная терапия в средних дозах при тяжелой бронхолегочной дисплазии с симптомами бронхиальной обструкции	Низкие и средние дозы в зависимости от степени тяжести и контроля бронхиальной астмы
	АЛП	Не применяются	При наличии сопутствующего АР/адьювантная терапия к ИГКС
	ИГКС+ДДБА	Не показана	Дети старше 6 лет при неэффективности средних доз ИГКС
	Омализумаб	Не показан	Показан при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме

Примечание. АЛП – антилейкотриеновые препараты; АР – аллергический ринит; АтД – atopический дерматит; БА – бронхиальная астма; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; СРАР (continuous positive airways pressure) – создание постоянного положительного давления в дыхательных путях; FiO<sub>2</sub> – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

чаще встречалась сенсibilизация к аэроаллергенам двух групп и более, несколько реже — сенсibilизация к грибковым аллергенам ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в рамках выполненной работы у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании данного заболевания с бронхолегочной дисплазией в анамнезе не выявлено статистически значимых различий по группам специфических аллергенов.

Сенсibilизация именно к аэроаллергенам согласно публикациям других авторов отмечается у большинства пациентов с бронхиальной астмой. Т.Т. Craig и соавт. [24] в своей работе показали, что у 95% больных с легкой и среднетяжелой формой заболевания и у 90% больных с тяжелой формой обнаруживается повышенная чувствительность к ингаляционным аллергенам [24]. Данный автор в более раннем исследовании установил, что 14% пациентов с бронхиальной астмой имеют сенсibilизацию к аэроаллергенам только одной или двух групп, в то время как у 81% развивается поливалентная сенсibilизация, по крайней мере, к аллергенам 3 групп и более [25], что не противоречит полученным нами результатам.

Имеются указания на возможность сенсibilизации к аллергенам и у детей с бронхолегочной дисплазией. В исследовании S. Meeg и соавт. [26] у 8 из 16 пациентов с сочетанием бронхолегочной дисплазии и гастроэзофагеального рефлюкса было обнаружено повышение специфических IgE как минимум

к одному из 6 наиболее распространенных пищевых аллергенов: молоку, яйцу, сое, пшенице, арахису и треске [26]. В серии собственных наблюдений сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в сочетании с другими критериями заболевания позволила диагностировать бронхиальную астму.

Таким образом, на основании клинических данных, анамнестических особенностей бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе можно предложить дифференцированную программу этапного обследования и ведения пациентов (табл. 5).

## Заключение

По сравнению с детьми, больными бронхиальной астмой без бронхолегочной дисплазии в анамнезе, бронхиальная астма у детей с перенесенной ранее бронхолегочной дисплазией статистически значимо чаще манифестирует в более раннем возрасте, характеризуется преимущественно легким интермиттирующим течением и более редкой потребностью в ингаляционных бронхолитиках, высокой частотой выявления эозинофилии и менее выраженным повышением уровня общего IgE в крови. Разработанная программа обследования и ведения пациентов детского возраста с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией позволит улучшить выявление, дифференциальную диагностику и качество лечения больных.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Богданова А.В., Зандаков Ц.В., Титова О.Н. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей. Вестник современной клинической медицины 2015; 8(2): 43–50. [Bogdanova A.V., Zandakov C.V., Titova O.N. Epidemiological aspects of chronic diseases of small bronchi in children. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2015; 8(2): 43–50. (in Russ.)]
2. Черная Н.Л., Шилкина В.В. Новорожденный ребенок: руководство для врачей. СПб: Спецлит, 2009; 96. [Chernaya N.L., Shilkina V.V. Newborn baby: a guide for doctors. SPb: Speclit, 2009; 96. (in Russ.)]
3. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. Allergy 2010; 65(2): 152–167. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x
4. Афонина Н.А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы). Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2010; 4: 157–162. [Afonina N.A. Morbidity of children with respiratory diseases as a medical and social problem (literature review). Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova 2010; 4: 157–162. (in Russ.)]
5. Батожагарлова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69. [Batogajgarlova B.TS., Mizernitskiy Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of prevalence astrobotany symptoms and bronchial asthma in Russia (following the results of ISAAC). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(4): 59–69. (in Russ.)]
6. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: Медпрактика-М., 2006; 148. [Dem'yanova T.G., Grigor'yanc L.Ya., Avdeeva T.G. Monitoring of deeply premature babies in the first year of life. Moscow: Medpraktika-M., 2006; 148. (in Russ.)]
7. Ichiba H., Saito M., Yamano T. Amniotic fluid transforming growth factor-beta 1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. Neonatol 2009; 96(4): 156–161. DOI: 10.1177/1179066017696076
8. Nickerson B.G. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1980; 65: 1140.
9. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.В., Дегтярева Е.А., Ахведиани С.Д. Бронхолегочная дисплазия: от Норсвея до наших дней. Москва: РУДН, 2016; 384. [Ovsyannikov D.YU., Bojцова E.V., Davydova I.V., Degtyareva E.A., Ahvlediani S.D. Bronchopulmonary dysplasia: from Norway to the present day. Moscow: RUDN, 2016; 384. (in Russ.)]
10. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Латышева М.А. Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии с позиций доказательной медицины. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 1: 122–129. [Ovsyannikov D.YU., Bolibok A.M., Latysheva M.A. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia from the positions of evidence-based medicine. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2016; 1: 122–129. (in Russ.)]

11. Затолюкина А.О., Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Андришина И.В. Функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, проживающих на территории Новосибирской области. *Мать и дитя* 2016; 3(66): 9–14. [Zatolokina A.O., Belousova T.V., Loskutova S.A., Andriushina I.V. Outcomes bronchopulmonary dysplasia in children in the Novosibirsk region. *Mat' i ditya* (Mother and Child) 2016; 3(66): 9–14. (in Russ.)]
12. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: МИА, 2015: 144. [Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Bronchial asthma in children. Moscow: MIA, 2015; 144. (in Russ.)]
13. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2011; 1(90): 141–150. [Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: natural development, outcomes and control. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrya. Journal named after G.N. Speransky) 2011; 1(90): 141–150. (in Russ.)]
14. Национальная программа: «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М.: Оригинал-макет, 2012; 184. [National program: «Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy». Moscow: Original layout, 2012; 184. (in Russ.)]
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [electronic resource]. 2014. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>
16. Getahun D., Strickland D., Zeiger R.S., Fassett M.J., Chen W., Rhoads G.G., Jacobsen S.J. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 187–192. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.238
17. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 608. [Shabalov N.P. Neonatology. Moscow: MEDpress-inform, 2004; 608. (in Russ.)]
18. Cutz E., Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth. *The New Engl J Med* 2008; 358(7): 743.
19. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009; 18. [Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, 2009; 18. (in Russ.)]
20. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Даниэл-Абу М. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Вестник современной клинической медицины* 2016; 2: 29–35. [Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Daniehl-Abu M. Modern approaches to the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2016; 2: 29–35. (in Russ.)]
21. Broström E.B., Thunqvist P., Adenfelt G., Borling E., Katz-Salomon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med* 2010; 104: 362–370. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.008.
22. Yang J.Y., Cha J., Shim S-Y., Cho S.J., Park E.A. The relationship between eosinophilia and bronchopulmonary dysplasia in premature infants at less than 34 weeks' gestation. *Korean J Pediatr* 2014; 57(4): 171–177.
23. Yen J-M., Lin C-H., Yang M-M., Hou S-T., Lin A.H., Lin Y.J. Eosinophilia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol* 2010; 51(2): 116–123. DOI: 10.1016/S1875-9572(10)60021-6
24. Craig T.J., King T.S., Lemanske Jr R.F., Wechsler M.E., Icitovic N., R Zimmerman R.R.Jr. et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC(20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(3): 671–677. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.1153
25. Craig T.J. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(2): 96–102. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3310.
26. Meer S., Groothuis J.R., Harbeck R., Liu S., Leung D.Y. The potential role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of food induced wheezing. *Ped Allergy Immunol* 1996; 7: 167–170. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1996.tb00127.x

Поступила: 12.04.19

Received on: 2019.04.12

**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.

## Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом

К.В. Алексанян, Е.С. Жолобова, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина, М.Н. Николаева,  
Е.Ю. Попова, Л.А. Галстян

Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Evaluation of effectiveness and safety of Etanercept in children with Juvenile psoriatic arthritis

K.V. Aleksanyan, E.S. Zholobova, S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina, M.N. Nikolaeva,  
E.Yu. Popova, L.A. Galstyan

Filatov Clinical Institute of Child Health of First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Введение.** Ювенильный псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание, составляющее 3–10% в структуре всех ювенильных артритов. Генно-инженерные биологические препараты, в частности этанерцепт, доказали свою эффективность и безопасность в лечении псориатического артрита у взрослых, однако работ по применению этанерцепта у детей с ювенильным псориатическим артритом практически нет.

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом.

**Характеристика детей и методы исследования.** В данном открытом одноцентровом проспективном обсервационном клиническом исследовании с периодом наблюдения 2012–2019 гг. принимали участие 18 пациентов (2–13 лет; средний возраст  $7,58 \pm 3,7$  года, мальчики/девочки 2:1, средняя продолжительность заболевания 3 [1,4–6,6] года с ювенильным псориатическим артритом, получавших терапию этанерцептом (0,8 мг/кг/нед) в комбинации с метотрексатом (10–15 мг/м<sup>2</sup>/нед). Оценку эффективности терапии проводили на 6, 12 и 18-й месяц в отношении суставного синдрома на основании критериев Американской ассоциации ревматологов для педиатрических пациентов (ACRpedi), кожных проявлений псориаза — индексов PASI и BSA.

**Результаты.** В группе больных детей к 6-му месяцу от начала исследования ACRpediNoResp/30/50/70/90/100 составили 5,56/94,4/55,56/5,56/0/0%, к 12-му месяцу — 0/94,4/88,9/61,1/11,1/5,56%, к 18-му месяцу — 0/77,8/77,8/72,2/33,3/11,1% соответственно. Фармакологическая клиничко-лабораторная ремиссия зафиксирована в 33,3% случаев. Индекс PASI к 6, 12, 18 мес терапии составил 1,6 [0,6–4,6], 0,35 [0,1–1,05] и 0,1 [0–0,5] балла соответственно; BSA — 4,9 [1–7] %, 1,5 [0,75–3,15] и 0,7 [0,5–1] % соответственно. В 21,4% случаев констатирована фармакологическая ремиссия псориаза. Клинически значимых нежелательных явлений на фоне терапии этанерцептом не зарегистрировано.

**Заключение.** Таким образом, этанерцепт в сочетании с метотрексатом оказался эффективным в отношении артрита и псориаза у детей с ювенильным псориатическим артритом.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный псориатический артрит, псориаз, этанерцепт, метотрексат.

**Для цитирования:** Алексанян К.В., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Николаева М.Н., Попова Е.Ю., Галстян Л.А. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 108–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-108-116

**Introduction.** Juvenile psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease accounting for 3–10% of all juvenile arthritis. Genetically engineered biological medications, particularly Etanercept, proved to be effective and safe in the adult patients with psoriatic arthritis; however, there are only a few studies on the use of Etanercept in children with juvenile psoriatic arthritis.

**Objective.** To evaluate the effectiveness and safety of Etanercept in children with juvenile psoriatic arthritis.

**Children characteristics and research methods.** This open, single-center, prospective, observational clinical study with observation period from 2012 to 2019 included 18 patients (2–13-year-old; mean age  $7,58 \pm 3,7$  years; boys/girls 2:1, average illness duration 3 [1,4–6,6] years with juvenile psoriatic arthritis; the patients received etanercept (0,8 mg/kg/week) in combination with methotrexate (10–15 mg/m<sup>2</sup>/week). The effectiveness was evaluated at the 6, 12 and 18<sup>th</sup> month. To assess the improvement in articular manifestations the authors applied the criteria of the American Association of Rheumatologists for pediatric patients (ACRpedi), to estimate the skin manifestations they used the BSA and PASI scores.

**Results.** In the test group by month 6 of study ACRpediNoResp/30/50/70/90/100 was 5,56/94,4/55,56/5,56/0/0%, by month 12 — 0/94,4/88,9/61,1/11,1/5,56%, by month 18 — 0/77,8/77,8/72,2/33,3/11,1% accordingly. Clinical and laboratory remission was recorded in 33,3% of cases. Drug-induced remission was 33,3%. The PASI score by months 6, 12, and 18 was 1,6 [0,6–4,6], 0,35 [0,1–1,05]; 0,1 [0–0,5], BSA — 4,9 [1,0–7,0], 1,5 [0,75–3,15] and 0,7 [0,5–1,0] % respectively. 21,4% of patients demonstrated pharmacological remission of psoriasis. Drug-induced remission of psoriasis was 21,4%. There were no clinically significant adverse events during the study.

**Conclusion.** Thus, etanercept in combination with methotrexate has demonstrated its effectiveness against arthritis and psoriasis in children with juvenile psoriatic arthritis.

**Key words:** children, juvenile psoriatic arthritis, psoriasis, etanercept, methotrexate.

**For citation:** Aleksanyan K.V., Zholobova E.S., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Nikolaeva M.N., Popova E.Yu., Galstyan L.A. Evaluation of effectiveness and safety of Etanercept in children with Juvenile psoriatic arthritis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 108–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-108-116



**П**сориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание, развивающееся примерно у 1/3 больных псориазом; у детей чаще поражаются периферические суставы, у взрослых — аксиальные [1]. Распространенность ювенильного псориатического артрита составляет 3–10% в структуре всех ювенильных артритов [2, 3].

Для диагностики ювенильного псориатического артрита используются критерии Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 2001 г. и Ванкуверские критерии, 1989 г. Согласно критериям ILAR определенный ювенильный псориатический артрит — это артрит в сочетании с псориазом или артрит в сочетании с двумя из критериев включения при соблюдении критериев исключения. Критерии включения: 1) дактилит; 2) поражение ногтей по типу синдрома «наперстка» или онихолизис; 3) псориаз у родственников первой степени родства [4]. Однако в практике педиатра-ревматолога чаще используют Ванкуверские диагностические критерии, преимущество которых в том, что с их помощью можно поставить диагноз ювенильного псориатического артрита без явных кожных проявлений псориаза у пациента.

Согласно Ванкуверским критериям определенный ювенильный псориатический артрит — это артрит в сочетании с типичной псориатической сыпью или в отсутствие кожной псориатической сыпи, артрит в сочетании с 3 из 4 «малых» критериев: 1) дактилит; 2) изменения ногтей по типу синдрома «наперстка»; 3) псориазоподобная сыпь; 4) псориаз у родственников первой или второй степени родства. Вероятный ювенильный псориатический артрит — артрит без псориаза в сочетании с 2 «малыми» кри-

териями, описанными выше [5]. Кроме того, Ванкуверские критерии не предполагают использование критериев исключения.

Клиническая картина ювенильного псориатического артрита многообразна и неоднородна. Специфические лабораторные тесты отсутствуют. Инструментальные методы отражают лишь наличие и выраженность воспалительного процесса.

Терапия заболевания представляет сложную междисциплинарную проблему и проводится совместно с дерматологами. «Золотым стандартом» лечения ювенильного псориатического артрита является метотрексат, который относится к антиревматическим препаратам, модифицирующим болезнь. Помимо него могут использоваться сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин, глюкокортикоиды. Новый век в лечении всех ревматических заболеваний, в том числе ювенильного псориатического артрита, начался с внедрения в клиническую практику высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов с 90-х годов е столетия. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами предполагает непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины. Использование этих препаратов при ювенильном псориатическом артрите дает возможность достичь полной фармакологической или даже нефармакологической клинико-лабораторной ремиссии как суставного, так и кожного синдромов [6]. Эффективность ингибиторов TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$  — фактор некроза опухолей альфа), одного из основных провоспалительных цитокинов, доказана в большом количестве клинических исследований как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с классическими антиревматическими препаратами, модифицирующими болезнь [7].

Этанерцепт используется в ревматологической практике уже сравнительно длительное время (с 1998 г. — в США и в странах Европы для лечения ревматоидного артрита, а с 1999 г. — для лечения ювенильного идиопатического артрита) [8]. В нашей стране препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с 4-летнего возраста в 2009 г., в 2012 г. — с 2 лет. Этанерцепт представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый комплекс: рецептор TNF $\alpha$  + IgG1 человека. Этанерцепт — конкурентный ингибитор TNF $\alpha$  и  $\beta$ .

Несмотря на то что в последние годы появилось много новых данных по лечению псориатического артрита у взрослых, в детской практике такие работы проводятся с гораздо меньшей интенсивностью. Фундаментальным исследованием по оценке эффективности этанерцепта при ювенильном псориатическом артрите является многоцентровое открытое проспективное двухлетнее исследование IIIb фазы CLIPPER (Clinical Study In Paediatric Patients of Etanercept

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Алексанян Карина Владимировна — врач-ревматолог детского ревматологического отделения Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5339-8169  
e-mail: alex-karina@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-2835-2839

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

Мелешкина Ангелина Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-4125-0335

Николаева Мария Николаевна — зав. детским ревматологическим отделением Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-6696-1950

Попова Екатерина Юрьевна — студентка 4-го курса факультета — международная школа «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-3555-4113

Галстян Лея Арутюновна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5616-3998

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis), проведенное G. Horneff, T. Constantin и соавт. [9, 10]. В исследование были включены 127 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 12–17 лет, из них 29 — с ювенильным псориатическим артритом. Ограничения в работе заключались в том, что эффективность и безопасность применения этанерцепта не изучались у детей младше 12 лет, а, как известно, фенотипы ювенильного псориатического артрита с ранним (до 5–6 лет) и поздним (с 12 лет) дебютом имеют ряд существенных различий [11]. Повлиять на результаты могло также использование различных противоревматических препаратов, модифицирующих болезнь, в качестве базисной терапии. В опубликованном в 2014 г. D. Windshall и соавт. [12] анализе немецкого регистра BIKER, включающего 127 пациентов с олигоартритом, артритом, ассоциированным с энтезитом, и псориатическим артритом, была также показана эффективность применения этанерцепта, что согласовывалось с результатами первого этапа исследования CLIPPER.

Безопасность препарата доказана в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, особенно в отношении туберкулеза. Так, в крупном метаанализе S. Minozzi и соавт. [13] в группе пациентов, получавших этанерцепт, продемонстрирована значительно меньшая, чем в группах пациентов при лечении инфликсимабом и адалимумабом, заболеваемость туберкулезом [13, 14].

Таким образом, работ по оценке эффективности и безопасности терапии этанерцептом при ювенильном псориатическом артрите мало. В многоцентровом исследовании CLIPPER, в котором использовались критерии ILAR, дети младше 12 лет не были включены, в связи с чем сделать вывод об эффективности этанерцепта у детей более младшего возраста с типичным для ювенильного псориатического артрита поражением суставов в отсутствие кожных проявлений на основании данных литературы не представляется возможным.

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 18 пациентов (2–13 лет) с ювенильным псориатическим артритом, получавших терапию генно-инженерным биологическим препаратом этанерцептом из расчета 0,8 мг/кг/нед (максимальная доза 50 мг/нед) в комбинации с метотрексатом. Период наблюдения: 2012–2019 гг. в одном центре (Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Сеченовский университет). От всех пациентов и/или их родителей получено письменное информированное согласие.

Диагноз ювенильного псориатического артрита устанавливали согласно Ванкуверским критериям.

Оценку эффективности терапии проводили через 6, 12 и 18 мес с момента назначения терапии этанерцептом. Для оценки эффективности терапии использовали «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов (ACRpedi), которые включают 6 показателей: 1) число суставов с признаками активности (из 75 суставов); 2) число суставов с ограничением функции (из 75 суставов); 3) значение СОЭ и/или С-реактивного белка (СРБ); 4) общая оценка активности болезни, по мнению врача (визуальная аналоговая шкала — ВАШ); 5) оценка общего состояния здоровья ребенка (активности болезни), по мнению пациента и/или его родителя (ВАШ пациента и/или родителя); 6) оценка функциональной способности с помощью Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ). Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% (ACR pedi 50) улучшения [15]. Для оценки площади и тяжести течения кожных проявлений псориаза использовали индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index). Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное — 72 балла. При PASI >20 баллов течение заболевания расценивали как тяжелое, при PASI 10–19 баллов — как среднетяжелое, при PASI 10 баллов — как легкое. Для оценки площади кожного покрова, пораженного псориатическими высыпаниями, использовали индекс площади поверхности тела — BSA (Body surface area).

Критерии включения: псориатический артрит согласно Ванкуверским критериям, плохая переносимость или неэффективность терапии одним или более противоревматическим препаратом, модифицирующим болезнь, в течение минимум 3 мес.

Критерии исключения: 1) туберкулез; 2) острый увеит; 3) нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии; 4) социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований; 5) невозможность получать предписанное лечение (в том числе отказ родителей от назначенной терапии).

Всем детям проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, осуществляли постановку пробы Манту и/или диаскин-теста с последующей консультацией фтизиатра. Случаев туберкулеза не зафиксировано. Все дети были осмотрены офтальмологом. Данных, подтверждающих увеит, не получено ни у одного ребенка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Origin-Pro2018. Анализ данных выполняли в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat, ИТТ-анализ). Проверку выборки на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка. В зависимости от характера распределения данных в выборке описательными величинами при нормальном распре-

делении служили среднее арифметическое ( $M$ ) и среднеквадратичное отклонение ( $\delta$ ), при ненормальном — медиана ( $Me$ ) и квартили [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Оценку количественных показателей для зависимой группы проводили с помощью парного  $t$ -критерия или критерия Вилкоксона. Качественные переменные представляли в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах). Критерием выбора для обработки качественных, зависимых переменных служил критерий МакНемара.

## Результаты

В группу детей с ювенильным псориатическим артритом, получающих этанерцепт, вошли 18 детей, из них 12 (67%)<sup>\*</sup> девочек и 6 (33%) мальчиков. Средний возраст детей составил  $7,58 \pm 3,7$  года, средняя продолжительность заболевания до назначения терапии этанерцептом — 3 [1,4; 6,6] года (табл. 1). К моменту назначения терапии этанерцептом среднее количество активных суставов<sup>\*\*</sup> составило 8 [5; 16,5], суставов с ограничением функции — 9 [5,75; 18,25].

Из 18 детей у 15 имелись проявления псориаза, из них у 13 отмечались кожные проявления псориаза, у 2 (13,3%) — изолированное поражение ногтей в виде симптома «наперстка» и у 3 (28%) детей не было кожных проявлений, однако сочетание типичного артрита с наследственным анамнезом (псориаз у родственников первой степени родства) по Ванкуверским критериям позволило включить их в группу ювенильного псориатического артрита. Бляшечный псориаз зафиксирован у 8 (61,5%) детей, каплевидный — у 4 (30,7%), ладонно-подошвенный — у 1 (7,7%).

Случаев тяжелого течения псориаза среди наблюдаемых нами пациентов не было. К моменту назначения терапии этанерцептом у 10 (77%) детей было легкое течение псориаза, у 3 (23%) — среднетяжелое. Индекс PASI к моменту назначения этанерцепта составил 5,7 [3; 8,2] балла, BSA — 7,0 [4; 13] %.

Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ составляла  $70 \pm 15$  мм, оценка пациентом и/или его родителями — 71,5 [65; 90] мм. Функциональная недостаточность пациентов по критериям CHAQ до назначения этанерцепта в среднем составила 1,34 [1,1; 1,68], что по классификации Н. Dempster и соавт. (2011 г.) [16] соответствует средним функциональным нарушениям (см. табл. 1).

В дебюте заболевания у 2 (11%) детей однократно отмечался положительный антинуклеарный фактор в низком титре. У всех детей исходно и на момент назначения терапии этанерцептом был отрицательный ревматоидный фактор. До назначения терапии этанерцептом СОЭ в среднем соста-

вила 28 [20,75; 40] мм/ч, СРБ — 0,8 [0,06; 2,44] мг/дл при норме до 0,8 мг/дл (см. табл. 1). У 2 (11%) детей СОЭ и СРБ были в пределах нормы, у остальных —  $COЭ \geq 13$  мм/ч.

Все 18 детей с ювенильным псориатическим артритом до назначения этанерцепта получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию двумя препаратами и более (табл. 2). В момент назначения этанерцепта все дети были переведены также на терапию метотрексатом. Из 18 детей у 4 (22%) в анамнезе имелся опыт применения генно-инженерных биологических препаратов; 2 (11%) ребенка получали инфликсимаб и 2 (11%) — адалимумаб. Препараты были отменены в связи с неэффективностью или развитием побочных явлений.

Спустя 6 мес в изучаемой группе детей ( $n=18$ ) было отмечено значительное снижение числа активных суставов с 8 [5; 16,5] до 5,5 [2,75; 8,5] ( $p<0,01$ ) и суставов с ограничением функции с 9 [5,75; 18,25] до 6 [4; 17] ( $p<0,01$ ). К 12-му месяцу от начала терапии оценка состояния проведена у 17 детей. Один ребенок переведен на другой генно-инженерный биологиче-

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом к моменту назначения терапии этанерцептом**

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with juvenile psoriatic arthritis at the time of administration of etanercept therapy**

Показатель	Больные дети $M \pm \delta$ ( $Me$ )/ $Me$ [ $Q1$ ; $Q3$ ]
Число больных	18
Соотношение девочки/мальчики	12:6 (2:1)
Средний возраст, годы	$7,58 \pm 3,7$
Длительность заболевания, годы	3,0 [1,4; 6,6]
АНФ-позитивность, %	11
РФ-позитивность, %	0
Число активных суставов	8,0 [5; 16,5]
Число суставов с ограничением функции	9 [5,75; 18,25]
Оценка по ВАШ врача, мм	$70 \pm 15$
Оценка по ВАШ пациента и/или родителя, мм	71,5 [65; 90]
CHAQ	1,34 [1,1; 1,68]
BSA, % PASI баллы	7,0 [4; 13] 5,7 [3; 8,2]
СОЭ, мм/ч	28 [20,75; 40]
СРБ, мг/дл	0,8 [0,06; 2,44]

**Примечание.** АНФ — антинуклеарный фактор; РФ — ревматоидный фактор; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire; BSA — Body surface area; PASI — Psoriasis Area Severity Index; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

<sup>\*</sup> Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей менее 100.

<sup>\*\*</sup> В международной ревматологической практике активным считается сустав в случае наличия боли, отека, покраснения.

ский препарат в связи с недостаточной эффективностью. Отмечалось дальнейшее уменьшение числа активных суставов до 1 [0,5; 3]. Число суставов с ограничением функции сократилось до 2 [1; 9]. К 18-му месяцу от начала исследования оценка эффективности терапии этанерцептом проведена у 14 больных, 3 ребенка в связи с достижением возраста 18 лет были переданы под наблюдение ревматологов взрослой сети. Среди оставшихся 14 пациентов к 18-му месяцу лечения этанерцептом число активных суставов уменьшилось до 0 [0; 0,25]. Число суставов с ограничением функции осталось без динамики — 2 [0,75; 7,75] (рис. 1).

На фоне терапии этанерцептом отмечено уменьшение выраженности кожного синдрома. Так, средний индекс PASI к 6-му месяцу терапии снизился с 5,7 [3–8,2] до 1,6 [0,6–4,6] балла ( $p<0,01$ ), среднее BSA составило 4,9 [1–7] % ( $p<0,01$ ). У 1 (7,7%) ребенка сохранялось среднетяжелое течение псориаза, у остальных 12 (92,3%) — легкое течение. К 12-му месяцу терапии этанерцептом оценку кожных проявлений провели у 12 из 13 детей, один ребенок был переведен на другой генно-инженерный биологический препарат. Средний PASI составил 0,35 [0,1; 1,05] балла ( $p<0,01$ ), средняя BSA — 1,5 [0,75; 3,15] % ( $p<0,01$ ). У 2 (16,6%) детей удалось достигнуть ремиссии псориаза, у остальных 10 (83,4%) отмечалось легкое течение. К 18-му месяцу терапии этанерцептом оценка динамики кожного синдрома проведена у 9 детей, 3 ребенка были переданы под наблюдение ревматологов и дерматологов взрослой сети. Так, в среднем PASI составил 0,1 [0; 0,5] балла ( $p<0,01$ ), BSA — 0,7 [0,5; 1] % ( $p<0,01$ ; рис. 2). У 3 (21,4%) детей констатирована фармакологическая ремиссия псориаза.

Для оценки гуморальной активности заболевания у детей, получавших терапию этанерцептом, оценивались СОЭ и СРБ в динамике. К 6-му месяцу тера-

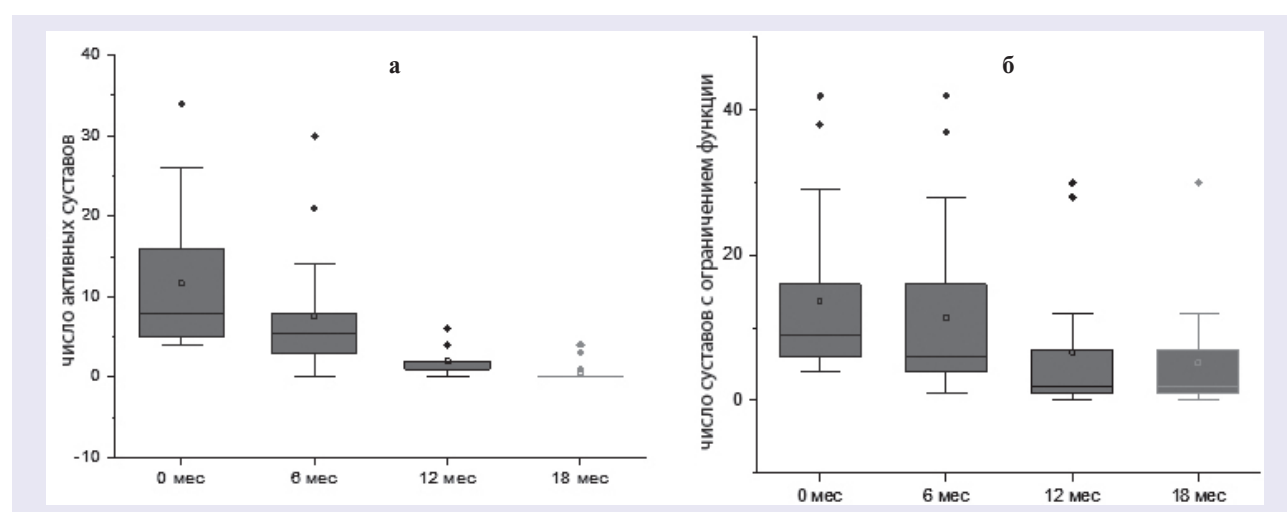
пии снижение СОЭ было отмечено у 16 (89%) пациентов. У 1 (5,5%) ребенка сохранялась III степень активности заболевания, у 3 (16,5%) детей отмечена II степень активности заболевания, у 10 (55%) — I степень и у 4 (22%) зафиксирована нормальная СОЭ. Средняя СОЭ в динамике спустя 6 мес составила 15 [6; 18] мм/ч (минимальная — 3 мм/ч, максимальная — 39 мм/ч). У всех детей была отмечена нормализация уровня СРБ. К 12-му месяцу от начала терапии СОЭ

**Таблица 2. Характеристика предшествующей терапии в анамнезе и к моменту назначения этанерцепта у пациентов с ювенильным псориатическим артритом**

**Table 2. History of prior therapy and at the time of initiation of etanercept in patients with juvenile psoriatic arthritis**

Препарат	Число детей	
	терапия в анамнезе	терапия к моменту назначения этанерцепта
Метотрексат	12 (66%)	12 (66%)
ССЗ	5 (27,5%)	3 (16,5%)
Лефлуномид	3 (16,5%)	1 (5,5%)
ГК внутрь	2 (11%)	—
Метотрексат + ССЗ	2 (11%)	—
Метотрексат + лефлуномид	1 (5,5%)	1 (5,5%)
Метотрексат + ГК внутрь	4 (22%)	1 (5,5%)
Сульфасалазин + ГК внутрь	1 (5,5%)	—
Циклоспорин А + ССЗ	1 (5,5%)	—
Циклоспорин А + ССЗ + ГК	1 (5,5%)	—
Пульс-терапия ГК	7 (38,5)	—
Внутрисуставные инъекции ГК	9 (49,5%)	—

Примечание. ССЗ — сульфасалазин; ГК — глюкокортикоиды.



**Рис. 1. Динамика суставного синдрома при ювенильном псориатическом артрите на фоне терапии этанерцептом**  
а — число активных суставов; б — число суставов с ограничением функции.

**Fig. 1. Effect of etanercept treatment on joint outcomes in patients with juvenile psoriatic arthritis over time.**  
а — number of active joints; б — number of joints with limitation of motion.



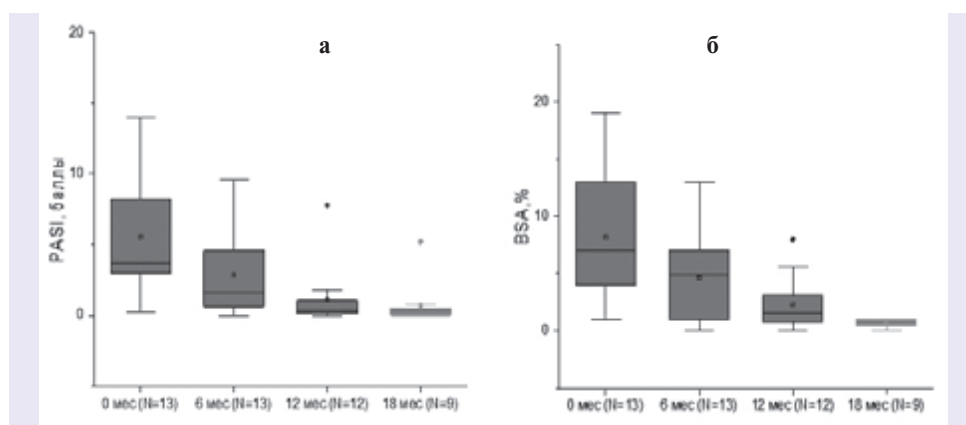


Рис. 2. Динамика кожного синдрома у детей с ювенильным псориатическим артритом на фоне терапии этанерцептом: оценка индексов PASI (Psoriasis Area Severity Index; а) и BSA (Body surface area; б).

Fig. 2. Clinical improvement in skin manifestations during etanercept treatment in patients with juvenile psoriatic arthritis overtime: index PASI (Psoriasis Area Severity Index; а) и BSA (Body surface area; б) evaluation.

снизилась у всех детей: у 2 (11,8%) из них сохранялась II степень активности заболевания, у 5 (29,5%) – I степень, у 10 (59%) зафиксирована 0 степень активности заболевания. Средняя СОЭ в динамике спустя 12 мес составила 9 [4,5–14,5] мм/ч, СРБ не выявлялся. К 18-му месяцу терапии у всех детей отмечена нормализация СОЭ, которая в среднем составила 4,5 [3–7,25] мм/ч, СРБ также не выявлялся (рис. 3).

Для общей оценки активности болезни использовали визуальную аналоговую шкалу по мнению врача (ВАШ врача) и оценку общего состояния здоровья ребенка (активности болезни) по мнению пациента или его родителя (ВАШ пациента и/или родителя). К 6-му месяцу терапии этанерцептом общая оценка врачом активности болезни по ВАШ снизилась с  $70 \pm 15$  до  $41 \pm 25$  мм ( $p < 0,01$ ), оценка пациентом и/или его родителями с  $71,5$  [65; 90] до  $39,5$  [24; 60] мм ( $p < 0,01$ ). К 12-му месяцу терапии этанерцептом оценка ВАШ врача снизилась до  $24 \pm 18$  мм, по ВАШ пациента и/или родителей – до 23 [15; 31] мм. К 18-му месяцу оценка по ВАШ врача составила  $14 \pm 10$  мм, ВАШ пациента и/или родителя – 11 [7; 20] мм (рис. 4, а, б).

Оценка функциональной способности, проведенная с помощью опросника CHAQ, через 6 мес от начала терапии этанерцептом составила 0,87 [0,42; 1,22] баллов ( $p < 0,01$ ), что соответствует умеренным функциональным нарушениям по классификации Н. Dempster и соавт. [16] Функциональная недостаточность пациентов через 12 мес от начала терапии ( $n=17$ ) составила 0,4 [0,26; 0,67] балла, что соответствует минимальным функциональным нарушениям. К 18-му месяцу уровень функциональной недостаточности снизился до 0,26 [0,13; 0,34] балла, что также соответствует минимальным функциональным нарушениям (рис. 4, в).

Общая эффективность терапии этанерцептом определялась по критериям ACRpedi. При достижении ACRpedi30 эффект оценивался как удовлетворительный, при ACRpedi50 – как хороший, при ACRpedi70 – как отличный, при ACRpedi90/100 – медикаментоз-

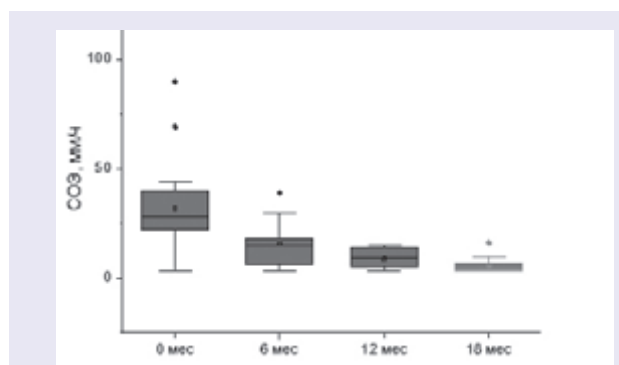


Рис. 3. Динамика СОЭ.

Fig. 3. The course of sedimentation rate of erythrocytes.

ная клинико-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни. К 6-му месяцу терапии этанерцептом общая оценка эффективности лечения выполнена у всех детей ( $n=18$ ): ACRpedi30 был достигнут у 17 (94,4%), ACRpedi50 – у 10 (55,56%), ACRpedi70 – у 1 (5,56%); у 1 (5,56%) ребенка не отмечено улучшения состояния на фоне терапии этанерцептом (no responder). Учитывая недостаточную эффективность терапии, сохраняющуюся активность кожного, суставного синдромов, высокую лабораторную активность, данного ребенка мы перевели на другой генно-инженерный биологический препарат – адалимумаб.

К 12-му месяцу терапии этанерцептом согласно комплексной оценке эффективности терапии все оставшиеся дети ( $n=17$ ) ответили на лечение: ACRpedi30 достигнут у всех детей, ACRpedi50/70/90/100 составили 88,9, 61,1, 11,1 и 5,56% соответственно. Статус неактивного заболевания достигнут в 11,1% случаев. К 18-му месяцу от начала терапии ACRpedi оценен у 14 детей: ACRpedi30/50 достигли все эти дети, ACRpedi 70/90/100 составили 72,2, 33,3 и 11,1% соответственно (рис. 5, табл. 3). У 6 (33,3%) пациентов от исходного числа детей к 18-му месяцу терапии была достигнута фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

У одного ребенка с ACRpedi100 к 18-му месяцу терапии этанерцептом удалось отменить метотрексат, сохранив монотерапию этанерцептом, на фоне которой обострений заболевания не отмечено. Дальнейшее наблюдение в динамике продолжено.

Клинически значимых нежелательных явлений в виде бактериальных или вирусных инфекционных заболеваний, случаев туберкулеза или онкологических заболеваний, повышения активности трансаминаз или других значимых отклонений в биохимических показателях крови не зафиксировано. Нежелательные явления, наблюдаемые нами, вклю-

чали гиперемию в месте инъекции у одного пациента, головокружение у одного и аллергический конъюнктивит также у одного ребенка. Нежелательные явления не угрожали жизни и не требовали прекращения лечения.

### Обсуждение

При сравнении результатов нашего исследования с данными исследования CLIPPER следует отметить различия в дизайнах и критериях включения/исключения. Так, в исследовании CLIPPER отбор пациентов осуществлялся в нескольких цен-

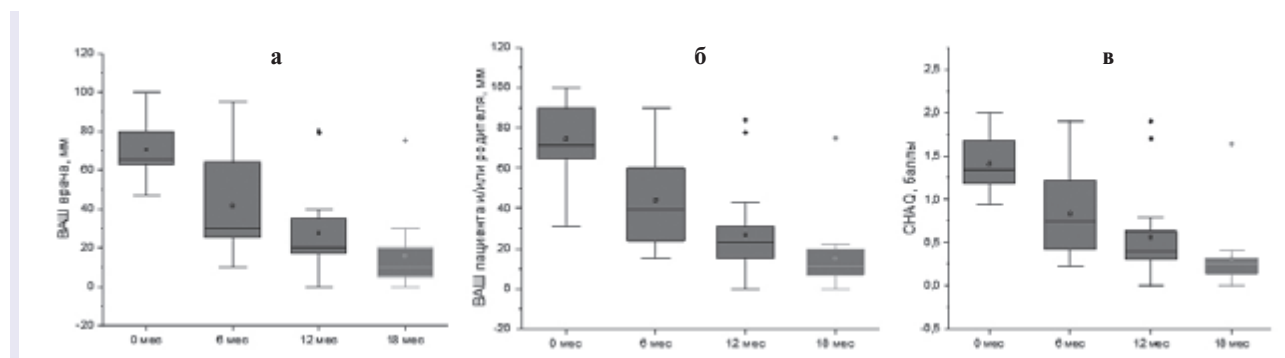


Рис. 4. Динамика показателей активности заболевания по результатам оценки.

а — оценка по ВАШ (визуальная аналоговая шкала) врача, 0–100 мм; б — оценка по ВАШ пациента и/или родителя, 0–100 мм; в — опросник по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

Fig. 4. Indicators of disease activity and functional ability over time.

а — Physician's Global Assessment of disease activity (VAS, 0–100 mm); б — The Patient/Parent Global Assessment of disease activity (VAS, 0–100 mm); в — CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

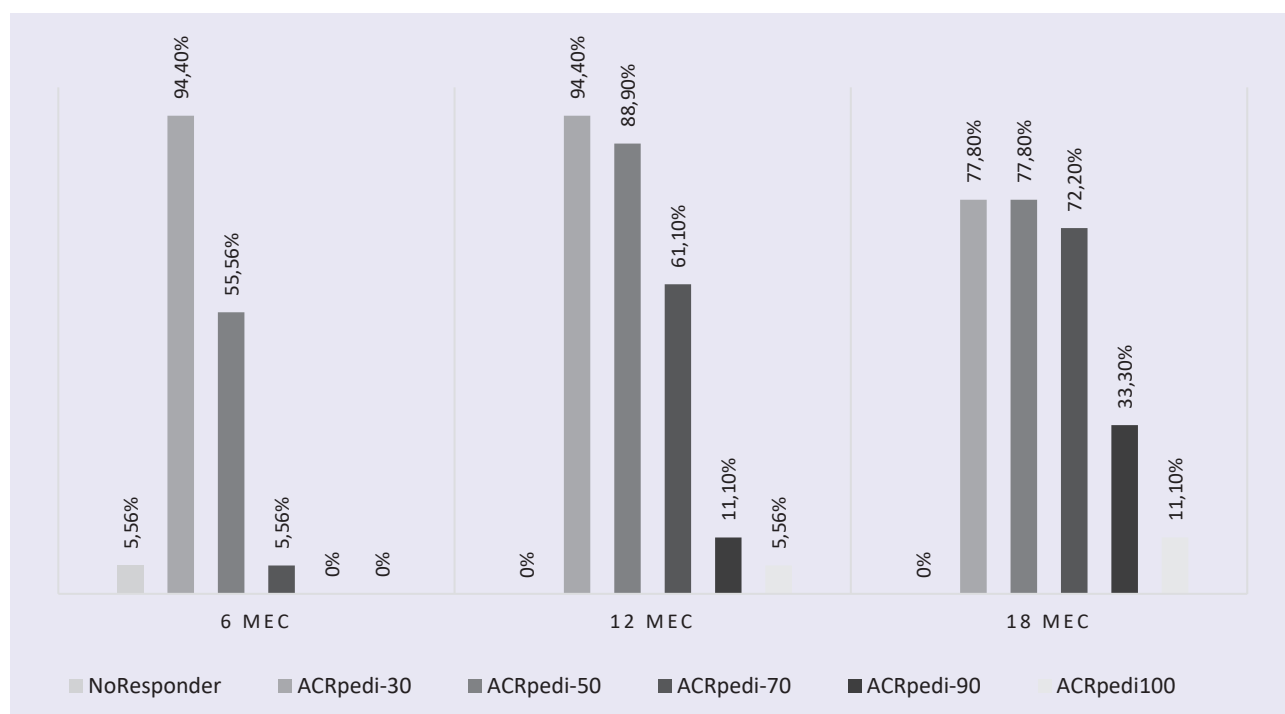


Рис. 5. Эффективность этанерцепта у детей с ювенильным псориатическим артритом по критериям ACRpedi.

NoResponder — без ответа на терапию.

Fig. 5. The ACRpedi response during etanercept treatment in children with juvenile psoriatic arthritis.

Таблица 3. Динамика показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом

Table 3. Dynamics of disease activity indicators during etanercept therapy in children with juvenile psoriatic arthritis

Показатель	0 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]	6 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]	12 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]	18 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]
Число активных суставов	8 [5; 16,5]	5,5 [2,75; 8,5]*	1 [0,5; 3]*	0 [0; 0,25]*
Число суставов с ограничением функции	9 [5,75; 18,25]	6 [4; 17]*	2 [1; 9]*	2 [0,75; 7,75]*
Площадь поражения кожи, %	15 [5; 33]	6 [1; 24]*	2 [0,25; 7,5]*	1 [0; 2,25]*
Оценка по ВАШ врача, мм	70±15 [65]	41±25 [30]*	24±18 [20]*	14±10 [15]*
Оценка по ВАШ пациента и/или родителя, мм	71,5 [65; 90]	39,5 [24; 60]*	23 [15; 31]*	11 [7; 20]*
СНАQ, баллы	1,34[1,18; 1,68]	0,7[0,42; 1,22]*	0,4 [0,26; 0,67]*	0,26 [0,13; 0,34]*
СОЭ, мм/ч	28 [40; 87]	15 [6; 18]*	9 [4,5; 14,5]*	4,5 [3; 7,25]*
СРБ, мг/дл	0,8 [0,06; 2,44]	0 [0; 0,19]*	0 [0; 0,1]*	0 [0; 0,06]*

Примечание. \* –  $p < 0,01$  по сравнению с состоянием до лечения.

трах с использованием критериев ILAR. В нашей работе все дети наблюдались в одном центре и отбирались согласно Ванкуверским критериям. В исследование CLIPPER были включены только пациенты старше 12 лет, в то время как в нашем участвовали дети от 2 до 13 лет.

В отношении артрита статуса неактивного заболевания на фоне терапии этанерцептом нам удалось достичь к 12-му месяцу лечения в 16,7% случаев. По данным исследования CLIPPER, уже к 12-й неделе (3-му месяцу) терапии у 6,9% детей констатирован статус неактивного заболевания. Однако в динамике у нас к 18-му месяцу терапии статус неактивного заболевания был зарегистрирован у 33,3% пациентов, что значительно выше показателя в исследовании CLIPPER, который составил 2,41% на 96-й неделе (24 мес) терапии.

Отмечена также положительная динамика кожного синдрома. Так, исходно средняя площадь псориатического поражения кожи по индексу BSA в нашей выборке была несколько меньше, чем у пациентов в исследовании CLIPPER – 7 и 9,8% соответственно. По нашим данным отмечен более быстрый эффект терапии этанерцептом по отношению к кожным проявлениям псориаза в виде уменьшения площади поражения кожи уже к 12-му месяцу лечения до 1,5% с последующим снижением к 18-му месяцу до 0,7%. По данным CLIPPER, к 12-му

месяцу терапии BSA был 3,1%, и лишь к 24-му месяцу (96 нед) BSA уменьшился до 1,1 %.

Таким образом, два исследования, разные по дизайну, показали сходные результаты терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом.

## Заключение

На фоне терапии этанерцептом уже к 6-му месяцу у большинства пациентов с ювенильным псориатическим артритом был достигнут хороший результат в лечении. Так, ACRpedi30 получен у 94,4% пациентов. На этом этапе терапии лишь одного ребенка в связи с отсутствием эффекта перевели на другой генно-инженерный биологический препарат.

К 12-му и 18-му месяцам терапии все оставшиеся дети ответили на лечение. К 12-му месяцу удалось достичь статуса неактивного заболевания у 11,1% детей, к 18-му месяцу – у 33,3%. Одному ребенку удалось отменить метотрексат, сохранив монотерапию этанерцептом, на фоне которой обострений заболевания не было. Хороший ответ на терапию этанерцептом получен и в отношении псориатических проявлений. Так, удалось достигнуть ремиссии к 12-му месяцу терапии уже у 14,2% детей псориаза, а к 18-му месяцу – у 21,4%. Таким образом, этанерцепт оказался эффективным в отношении как артрита, так и кожных проявлений псориаза.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Veale D.J., Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. The Lancet 2018; 391(10136): 2273–2284. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Prakken B.J., Martini A., Malattia C. Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects. EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology. Amsterdam, 2018; 24.
3. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. РМЖ 2017; 1: 6–10. [Sevostianov V.K., Zholobova E.S., Melik-Guseynov D.V. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children

- with rheumatic diseases in Moscow. RMZh 2017; 1: 6–10. (in Russ.)]
4. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31(2): 390–392.
  5. Southwood T.R., Petty R.E., Malleson P.N., Delgado E.A., Hunt D.W.C., Wood B. et al. Psoriatic arthritis in children. Arthritis Rheum 1989; 32(8): 1007–1013. DOI: 10.1002/anr.1780320810
  6. Tillett W., Jadon D., Shaddick G., Cavill C., Korendowych E., Vries C.S. et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2013; 72(8): 1358–1361. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202608
  7. Murdaca G., Negrini S., Magnani O., Penza E., Pellicchio M., Gulli R. et al. Update upon efficacy and safety of etanercept for the treatment of spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis. Modern Rheumatol 2018; 28(3): 417–431. DOI: 10.1080/14397595.2017.1366006
  8. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. J Rheumatol Suppl 1999; 57: 16–21.
  9. Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Horneff G., Burgos-Vargas R., Nikishina I. et al. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. J Rheumatol 2016; 43(4): 816–824. DOI: 10.3899/jrheum.150430
  10. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Chasnyk V.G. et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. Ann Rheum Dis 2014; 73(6): 1114–1122. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203046
  11. Zisman D., Matthew S.L., Aviel Y.B., Mellins E.D. Juvenile Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. J Rheumatol 2018; 94: 11–16. DOI: 10.3899/jrheum.180131
  12. Windschall D., Muller T., Becker I., Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. Clin Rheumatol 2015; 34(1): 61–69. DOI: 10.1007/s10067-014-2744-6
  13. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., Gonzales-Lorenzo M., Bastiampillai A.J. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety 2016; 15(1): 11–34. DOI: 10.1080/14740338.2016.1240783
  14. Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance. J Rheumatol 2014; 91(Suppl): 47–55. DOI: 10.3899/jrheum.140102
  15. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Iert L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63(7): 929–936. DOI: 10.1002/acr.20497
  16. Dempster H., Porepa M., Young N., Feldman B.M. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheumatism 2011; 44(8): 1768–1774.

Поступила: 12.05.20

Received on: 2020.05.12

#### 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.



# Хирургическая коррекция патологии полости носа у детей с аллергическим ринитом: влияние на качество жизни

Е.Е. Варламов, А.И. Асманов, А.Н. Пампура

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

## Surgical correction of nasal cavity pathology in children with allergic rhinitis: quality of life

E.E. Varlamov, A.I. Asmanov, A.N. Pampura

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

**Введение.** Аллергический ринит — одно из самых распространенных заболеваний. Сопутствующая патология при аллергическом рините не всегда вовремя распознается, что снижает эффективность терапии и ухудшает качество жизни пациента. **Цель исследования.** Оценка качества жизни и эффективности хирургического лечения у детей с различными заболеваниями ЛОР-органов на фоне аллергического ринита.

**Характеристика детей и методы исследования.** В интервенционную группу были включены 169 детей с аллергическим ринитом и сопутствующей патологией лор-органов в возрасте от 6 до 17 лет, средний возраст (медиана, верхний и нижний квартили) 12 [9,0; 14,0] лет. Всем пациентам проведено оперативное вмешательство с применением эндоскопического эндоназального доступа. Оценку качества жизни выполняли с применением опросника до и через 1 мес после оперативного лечения. Эффективность лечения оценивали на основании изменения качества жизни в баллах (6 баллов — максимальное снижение качества жизни; 0 баллов — отсутствие снижения качества жизни).

**Результаты.** Средняя оценка качества жизни пациентов изначально составила 4 [3; 5] балла. Через 1 мес после оперативного лечения данный показатель снизился до 2 [1; 2] баллов, т.е. выявлено достоверное снижение качества жизни ( $p=0,0000001$ ). Процентное изменение показателя качества жизни составило 60 [50; 67], что было достоверно выше, чем в группе контроля, включавшей 41 ребенка ( $p=0,0000001$ ). Установлены достоверная положительная корреляция между уровнем общего IgE ( $R=0,4$ ;  $p=0,0000001$ ), концентрацией специфических IgE ( $R=0,5$ ;  $p=0,0000001$ ) и снижением качества жизни до операции, а также отрицательная корреляция между уровнем общего IgE и степенью изменения качества жизни ( $R=-0,2$ ;  $p=0,02$ ).

**Заключение.** Сочетание аллергического ринита с неаллергической патологией лор-органов служит показанием к оперативному лечению. Концентрация в сыворотке крови общего IgE и специфических IgE наряду с результатами опросника служит дополнительным критерием оценки качества жизни пациентов. При этом у больных с высоким уровнем общего IgE высока вероятность недостаточной эффективности оперативного лечения.

**Ключевые слова:** дети, аллергический ринит, бронхиальная астма, общий IgE, специфические IgE, качество жизни, хирургическое лечение.

**Для цитирования:** Варламов Е.Е., Асманов А.И., Пампура А.Н. Хирургическая коррекция патологии полости носа у детей с аллергическим ринитом: влияние на качество жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 117–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-117-121

**Introduction.** Allergic rhinitis is one of the most common diseases. It is difficult to recognize concomitant pathology of allergic rhinitis on time, this fact reduces the effectiveness of therapy and affects the patient's quality of life.

**Objective.** To assess the quality of life and effectiveness of surgical treatment of children with various diseases of the ENT organs in combination with allergic rhinitis.

**Children characteristics and research methods.** The intervention group included 169 children with allergic rhinitis and concomitant pathology of ENT organs aged from 6 to 17 years, the average age (median, upper and lower quartiles) 12 [9,0; 14,0] years. All patients underwent endoscopic endonasal surgical treatment. Quality of life was assessed using the questionnaire before and in 1 month after surgical treatment. The effectiveness of treatment was based on the changes in the quality of life in points (6 points — the maximum decrease in the quality of life; 0 points — no decrease in the quality of life).

**Results.** Initially the average quality of life was 4 [3; 5] points. In a month after surgery this indicator decreased to 2 [1; 2] points, i.e. we observed a significant decrease in the quality of life ( $p=0,0000001$ ). The percentage change in the quality of life indicator was 60 [50; 67], which was significantly higher than in the control group (41 children) ( $p=0,0000001$ ). The authors revealed a significant positive correlation between the level of total IgE ( $R=0,4$ ;  $p=0,0000001$ ), the concentration of specific IgE ( $R=0,5$ ;  $p=0,0000001$ ) and a decrease in the quality of life before surgery, as well as a negative correlation between the level of total IgE and the degree of change in quality of life ( $R=-0,2$ ;  $p=0,02$ ).

**Conclusion.** The combination of allergic rhinitis with non-allergic pathology of ENT organs is an indication for surgical treatment. The concentration of total IgE and specific IgE, along with questionnaires is an additional criterion for assessing the quality of life. At the same time, patients with high concentrations of total IgE are likely to have insufficient effectiveness of surgical treatment.

**Key words:** children, allergic rhinitis, bronchial asthma, total IgE, specific IgE, quality of life, surgical treatment.

**For citation:** Varlamov E.E., Asmanov A.I., Pampura A.N. Surgical correction of nasal cavity pathology in children with allergic rhinitis: quality of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 117–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-117-121

Аллергический ринит — одно из самых распространенных заболеваний: так, в США достигает 14%, в странах латинской Америки — 7%, в азиатских стра-

нах Тихоокеанского региона — 9% [1]. Аллергический ринит не связан с тяжелой заболеваемостью и смертностью. Вместе с тем ежегодные прямые медицин-

ские расходы на это заболевание существенны, а косвенные расходы, обусловленные потерей производительности труда, больше, чем при бронхиальной астме [2]. Это связано прежде всего с ухудшением качества жизни пациентов — нарушением сна, дневной сонливостью и усталостью, раздражительностью, снижением способности к обучению [3]. Степень снижения качества жизни у больных аллергическим ринитом может быть выше, чем при сахарном диабете и артериальной гипертензии [4].

В основе снижения качества жизни при аллергическом рините лежит нарушение проходимости носовых ходов за счет отека слизистой оболочки. Дополнительным фактором назальной обструкции может быть сопутствующая лор-патология — искривление носовой перегородки, гипертрофия аденоидов, хронический полипозный синусит, гипертрофия нижней носовой раковины. Сопутствующая патология не всегда вовремя распознается, что значительно снижает эффективность топической терапии и ухудшает качество жизни пациента. В такой ситуации для успешного достижения ремиссии заболевания необходимо сочетание консервативных и хирургических методов лечения. Логично предположить, что хирургическое лечение также будет влиять и на качество жизни. Вместе с тем данных о влиянии на качество жизни хирургического лечения неаллергической лор-патологии недостаточно.

Изложенное обосновало цель исследования: оценить качество жизни и эффективность хирургического лечения у детей с различными заболеваниями лор-органов на фоне аллергического ринита.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 210 детей в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст (медиана, верхний и нижний квартили) 12 [9,0; 14,0] лет, наблюдавшихся в 2018–2019 гг. в отделении оториноларингологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Критериями включения пациентов в исследование были:

— диагноз «интермиттирующий или персистирующий аллергический ринит», подтвержденный результатами аллергологического обследования, или сочетание аллергического ринита и бронхиаль-

ной астмы (бронхиальная астма, атопическая форма, легкой и средней тяжести, в фазе ремиссии);

— искривление перегородки носа с выраженным нарушением функций полости носа, в том числе необратимо препятствующего нормальному носовому дыханию;

— стойкая гипертрофия нижних носовых раковин с обструкцией общего носового хода;

— хронический полипозный риносинусит с изолированным поражением одной или нескольких пазух;

— гипертрофия глоточной миндалины III степени с выраженной стойкой назальной обструкцией и обструктивным апноэ во сне в течение не менее 6 мес;

— адекватность и способность пациентов выполнять указания врача.

Критерии исключения:

— острые респираторные вирусные инфекции;

— обострение аллергического ринита или бронхиальной астмы, сезон пыления этиологически значимых аллергенов;

— прием лекарственных препаратов, влияющих на результаты исследований;

— тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации;

— некомплаентность пациента.

Диагноз аллергического ринита устанавливали в соответствии с российскими федеральными клиническими рекомендациями.

Для выявления сенсибилизации у всех пациентов определяли концентрацию в сыворотке крови специфических IgE к основным 4 группам ингаляционных аллергенов: домашней пыли, плесневым грибам, эпидермису животных, пыльце анемофильных растений. Результат считали положительным при концентрации специфических IgE >0,35 МЕ/мл.

Интервенционную группу составили 169 детей из включенных в исследование, средний возраст 12 [9,0; 14,0] лет. Всем этим детям проведено оперативное вмешательство с применением эндоскопического эндоназального или орофарингеального доступа. Предоперационное обследование включало следующее:

— осмотр ЛОР-врачом (выявление сочетанных деформаций наружного носа с искривлением носовой перегородки, гипертрофией нижних носовых раковин);

— эндоскопия полости носа и носоглотки (в большинстве случаев позволяет точно определить тип и протяженность искривления, состояние других структур полости носа и носоглотки);

— компьютерная томография носа и околоносовых пазух в коронарной и аксиальной проекциях (во всех случаях дает полное представление о характере деформации как в хрящевой, так и в костной части перегородки; наличии буллезно-измененных средних носовых раковин; сопутствующих заболеваниях околоносовых пазух; врожденных аномалиях развития внутриносовых структур);

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

e-mail: evarlamov@pedklin.ru

Асманов Алан Исмаилович — к.м.н., рук. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

— риноманометрия (позволяет объективно диагностировать нарушение прохождения воздуха через ту или иную половину носа, оценить суммарный поток воздушной струи).

При операции на перегородке носа на ее слизистой оболочке выполняли разрез параллельно дну полости носа в месте наибольшей деформации, костные фрагменты перегородки удаляли щипцами, четырехугольный хрящ фрагментировали и выполняли его реимплантацию. Перегородку фиксировали силиконовыми шинами (сплинтами). Для хирургической коррекции нижних носовых раковин применяли метод эндоскопической шейверной турбинопластики, при этом турбинальным лезвием микродебрера выполняли подслизистую деструкцию стромы раковины с последующей латеропексией. У пациентов с полипозным риносинуситом также использовали эндоназальную эндоскопическую технику с применением методик функциональной малоинвазивной хирургии околоносовых пазух. Для хирургии глоточной миндалины использовали орофарингеальный эндоскопический подход с применением моторных систем (микродебрider) и последующей коагуляцией раневой поверхности биполярным пинцетом.

На 2-е сутки после оперативного вмешательства в полости носа удаляли тампоны; в ряде случаев тампоны не применяли, а затем выполняли эндоскопическую ревизию полости носа. Все дети в послеоперационном периоде получали антибактериальную (по показаниям) и десенсибилизирующую терапию. Пациенты были выписаны из стационара на 3–5-е сутки после операции. На 10-е сутки удаляли сплинты. В послеоперационном периоде назначали ирригационную терапию на слизистую оболочку полости носа изотоническими растворами в виде спреев и/или аэрозолей кратностью 4–5 раз в день на 2–3 нед.

Оценку качества жизни проводили с применением опросника PRQLQ «Опросник по качеству жизни детей с риноконъюнктивитом» [5]. Данный опросник состоит из 23 пунктов, в которых ребенок по отдельности по баллам от 0 до 6 оценивает носовые симптомы, глазные симптомы, практические проблемы, общие симптомы, ограничения в повседневной жизнедеятельности (6 баллов — максимальная выраженность симптомов, максимальное снижение качества жизни; 0 баллов — отсутствие симптомов, отсутствие снижения качества жизни). Вопросы сформулированы адекватно возрастным особенностям детей, не требуют от пациента понимания особенностей терапии заболевания, а акцентируют его внимание на качестве жизни: дискомфорте из-за необходимости применения препаратов, зуде, затруднении носового дыхания.

Опрос пациентов проводили до и через 1 мес после оперативного лечения. Эффективность лечения оценивали на основании абсолютного и процентного снижения баллов.

Группу контроля составил 41 ребенок, средний возраст 11 [8,0; 14,0] лет. Этим детям проводили консервативное лечение с применением антигистаминных препаратов, блокаторов лейкотриенов и топических кортикостероидов. Все пациенты данной группы также заполняли опросник по оценке качества жизни.

Все статистические расчеты выполнены с использованием Statistica 8.0. Описательную статистику проводили с вычислением средней величины, медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение независимых групп осуществляли с применением теста Краскела—Уоллиса и U-теста Манна—Уитни. Взаимосвязь между параметрами определяли с применением корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения зависимых групп (до и после лечения) применяли тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам была установлена у 169 (100%) пациентов интервенционной группы. К аллергенам домашней пыли сенсибилизация была выявлена у 85 (50,3%) детей, к эпидермису животных — у 40 (23,7%), к пыльце — у 111 (65,7%) и к аллергенам плесневых грибов — у 34 (20,1%). У 98 (57,99%) пациентов отмечалась сенсибилизация только к одной из 4 групп аллергенов (домашней пыли, плесневым грибам, эпидермису животных, пыльце анемофильных растений). К двум группам аллергенов сенсибилизация была выявлена у 48 (28,4%) детей, к трем группам — у 19 (11,25%), ко всем четырем группам — у 2 (1,18%). У 2 (1,18%) пациентов специфическая сенсибилизация не обнаружена, диагноз аллергического ринита был выставлен на основании аллергологического анамнеза, клинических проявлений, данных риноскопии.

Неаллергическая ЛОР-патология была представлена искривлением носовой перегородки у 108 (63,9%) пациентов, которые составили 1-ю подгруппу, гипертрофией аденоидов — у 43 (25,4%) — 2-я подгруппа, хроническим полипозным синуситом — у 14 (8,3%) — 3-я подгруппа, гипертрофией нижней носовой раковины — у 4 (2,4%) — 4-я подгруппа. Спектр выявленной сенсибилизации для каждой подгруппы пациентов представлен в таблице 1.

Среднее снижение качества жизни пациентов в интервенционной группе изначально достигло 4 [3; 5] баллов, в группе контроля — 4 [4; 5] баллов. По данному показателю группы достоверно не различались ( $p = 0,2$ ; U-тест Манна—Уитни).

Через 1 мес после оперативного лечения в интервенционной группе снижение качества жизни составило 2 [1; 2] балла. Выявлено достоверное снижение качества жизни ( $p = 0,0000001$ ; тест Вилкоксона). Процентное изменение показателя качества жизни составило 60 [50; 67].

В группе контроля через 1 мес, в течение которого пациенты получали консервативное лечение, качество жизни снизилось на 4 [3; 4] балла. Как и в интервенционной группе, выявлено достоверное снижение качества жизни ( $p=0,001$ ; тест Вилкоксона). Процентное изменение качества жизни составило 0 [0; 20]. При сравнении изменения качества жизни после лечения установлено, что в интервенционной группе процентное изменение качества жизни было достоверно выше, чем в группе контроля ( $p=0,0000001$ ; U-тест Манна–Уитни).

Вторым этапом исследования был анализ взаимосвязи исходного значения качества жизни и его изменения после оперативного лечения с наличием сопутствующей бронхиальной астмы (в стадии ремиссии) и степенью сенсibilизации. У 38 (22,5%) пациентов интервенционной группы отмечалось сочетание аллергического ринита и бронхиальной астмы. Наличие бронхиальной астмы достоверно не влияло ни на исходный уровень качества жизни, ни на степень его изменения после операции (табл. 2).

Установлена достоверная положительная корреляция между уровнем общего IgE, концентрацией специфических IgE и снижением качества жизни до операции —  $R=0,4$ ;  $p=0,0000001$  и  $R=0,5$ ;  $p=0,0000001$  соответственно. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем общего IgE и степенью изменения качества жизни —  $R=-0,2$ ;  $p=0,002$ . Взаимосвязи между концентрацией специфических IgE и степенью изменения показателей качества жизни выявлено не было —  $R=-0,02$ ;  $p=0,83$ .

## Обсуждение

Аллергический ринит часто сочетается с неаллергической патологией верхних дыхательных путей.

Так, по данным F. Mariño-Sánchez и соавт. [6], у 87% пациентов с аллергическим ринитом выявляется искривление носовой перегородки. Наличие назальных обструктивных нарушений, таких как искривление носовой перегородки и гипертрофия носовых раковин, обуславливает развитие тяжелых клинических проявлений персистирующего аллергического ринита и плохим ответом на медикаментозную терапию [7].

В настоящем исследовании проведена оценка влияния хирургического лечения сопутствующей лор-патологии на качество жизни детей с аллергическим ринитом. У всех детей изначально имелось снижение качества жизни. После оперативного лечения улучшение качества жизни достигло 60%, что было достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших только консервативное лечение. Эти данные свидетельствуют, что неаллергическая патология вносит существенный вклад в развитие персистирующего аллергического ринита. Следовательно, при ведении пациентов с персистирующим аллергическим ринитом должна учитываться сопутствующая неаллергическая патология верхних дыхательных путей и проводиться оценка показаний к хирургическому лечению.

По данным D.A. Khan [8], бронхиальная астма отмечается у 20–30% пациентов с аллергическим ринитом. В нашем исследовании бронхиальная астма наблюдалась у 22,5% пациентов. Недавно было показано, что тяжелое течение аллергического ринита служит фактором, способствующим обострению бронхиальной астмы [9]. В настоящем исследовании наличие/отсутствие бронхиальной астмы не влияло ни на качество жизни, ни на эффективность хирургического лечения. Таким образом, в снижении качества жизни у детей с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита основную роль играет

Таблица 1. Спектр сенсibilизации у пациентов интервенционной группы с неаллергическими заболеваниями лор-органов ( $n=169$ )

Table 1. Spectrum of sensitization in patients of the intervention group with allergic diseases of ENT organs ( $n=169$ )

Диагноз неаллергической лор-патологии	Аллергены			
	домашняя пыль	эпидермис животных	пыльца	плесневые грибы
Искривление носовой перегородки ( $n=108$ )	53	26	66	27
Гипертрофия аденоидов ( $n=43$ )	23	11	33	5
Хронический полипозный синусит ( $n=14$ )	8	5	12	4
Гипертрофия нижней носовой раковины ( $n=4$ )	4	0	3	0

Таблица 2. Взаимосвязь наличия/отсутствия бронхиальной астмы с уровнем качества жизни у пациентов интервенционной группы

Table 2. The relationship between the presence/absence of asthma and the level of quality of life in patients of the intervention group

Оценка	Пациенты с аллергическим ринитом ( $n=131$ )	Пациенты с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой ( $n=38$ )	$p$ (U-тест Манна–Уитни)
До операции, баллы	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,27
Изменение, %	60 [50; 67]	67 [50; 67]	0,6



характер течения аллергического ринита, а не наличие/отсутствие бронхиальной астмы.

Оперативное вмешательство на органах верхних дыхательных путей, как и любое другое, сопряжено с риском развития интра- и послеоперационных осложнений (кровотечение, присоединение вторичной инфекции, аллергические реакции на средства анестезии и т.д.). В связи с этим определение дополнительных клинико-лабораторных маркеров, обосновывающих показания к операции и прогнозирующих эффективность лечения, представляется особенно актуальным. В данном исследовании была установлена взаимосвязь между качеством жизни и концентрацией общего и специфических IgE. Чем выше концентрация общего и специфических IgE, тем сильнее снижено качество жизни и одновременно хуже прогноз эффективности планируемого оперативного вмешательства. Следовательно, на качество жизни при аллергическом рините влияет

как степень сенсибилизации к отдельным аллергенам, так и уровень общего IgE, выражающий общую предрасположенность к развитию аллергических реакций. На эффективность оперативного лечения, по нашим данным, влияет только уровень общего IgE: чем выше концентрация, тем хуже прогнозируемая эффективность лечения. Такой взаимосвязи с концентрацией специфических IgE не выявлено.

## Заключение

Таким образом, концентрации общего IgE и специфических IgE, наряду с результатами опросника служит дополнительным критерием оценки качества жизни. При этом у пациентов с высокой концентрацией общего IgE высока вероятность недостаточной эффективности оперативного лечения. Следовательно, данная группа пациентов, вероятно, нуждается в более тщательном мониторинге и усиленной медикаментозной интервенции.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Meltzer E.O., Blaiss M.S., Naclerio R.M., Stoloff S.W., Derbery M.J., Nelson H.S. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: S113–141. DOI: 10.2500/aap.2012.33.3603
2. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
3. Meltzer E.O. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36(2): 235–48. DOI: 10.1016/j.iac.2015.12.002
4. de la Hoz Caballer B., Rodriguez M., Fraj J., Cerecedo I., Antolin-Amérigo D., Coláset C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26: 390–394. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3799
5. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(2P 1): 163–170.
6. Mariño-Sánchez F., Valls-Mateus M., Cardenas-Escalante P., Haag O., Ruiz-Echevarria K., Jiménez-Feijoo R. et al. Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 95: 145–154. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.02.005
7. Marino-Sanchez F.S., Valls-Mateus M., Ruiz-Echevarria K., Alobid I., Cardenas-Escalante P., Jiménez-Feijoo R. et al. Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 28(2): 176–184. DOI: 10.1111/pai.12679
8. Khan D.A. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(5): 357–361. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3794
9. Ohta K., Tanaka H., Tohda Y., Kohroggi H., Chihara J., Sakakibara H. et al. Asthma exacerbations in patients with asthma and rhinitis: Factors associated with asthma exacerbation and its effect on QOL in patients with asthma and rhinitis. *Allergol Int* 2019; 6: S1323–8930(19)30059-0. DOI: 10.1016/j.alit.2019.04.008

Поступила: 02.12.19

Received on: 2019.12.02

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания НИОКТР АААА-А18-118052490070-9

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 АААА-А18-118052490070-9

Conflict of interest:

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

## Организация нутритивной поддержки у детей с позвоночно-спинномозговой травмой на I–II этапах реабилитации

И.В. Понина, И.Н. Новоселова, В.А. Мачалов, С.А. Валиуллина

ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия

## Nutritional support for children with spinal cord injury at the I–II stages of rehabilitation

I.V. Ponina, I.N. Novoselova, V.A. Machalov, S.A. Valiullina

Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia

В статье представлен индивидуальный подход к коррекции нутритивного статуса на основании оценки потребности в макро-нутриентах и степени двигательной активности пациента, перенесшего позвоночно-спинномозговую травму.

Цель. Изучить потребности в макронутриентах (энергии и белке) и разработать алгоритм назначения нутритивной поддержки детей с позвоночно-спинномозговой травмой с учетом их двигательной активности.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование были включены 44 пациента с позвоночно-спинномозговой травмой в возрасте от 2 до 18 лет, поступившие в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии в 2015–2019 г. Всем пациентам проводили антропометрическое обследование, лабораторный мониторинг, измерение энергопотребления методом непрямой калориметрии и с помощью уравнений Харриса–Бенедикта. Для определения истинных энергозатрат исследование выполняли в покое, при пассивной и активной нагрузках.

Результаты. Для определения энергозатрат покоя наиболее объективным считается метод непрямой калориметрии, при невозможности его применения допускается использование расчетных уравнений Харриса–Бенедикта без поправочных коэффициентов. Возможность использования метода непрямой калориметрии при различных видах нагрузки позволила рассчитать поправочные коэффициенты для определения истинных энергозатрат. Включение в программу реабилитации пассивных двигательных упражнений не требует увеличения нутритивной поддержки. Определяющим фактором для увеличения объема нутритивной поддержки является повышение двигательной активности пациента. Для расчета истинных энергозатрат необходимо учитывать время активной работы пациента и полученные нами поправочные коэффициенты. Коррекция белковых потерь актуальна в период гиперкатаболизма (1-й месяц после травмы); в дальнейшем достаточно поддержания потребностей в белке. Заключение. Предлагаемый алгоритм назначения нутритивной поддержки детей с позвоночно-спинномозговой травмой позволяет адекватно восполнить потребности в макронутриентах и избежать осложнений, связанных с недостаточным или избыточным их потреблением.

**Ключевые слова:** дети, позвоночно-спинномозговая травма, нутритивный статус, нутритивная поддержка, недостаточность питания, активная реабилитация, непрямая калориметрия.

**Для цитирования:** Понина И.В., Новоселова И.Н., Мачалов В.А., Валиуллина С.А. Организация нутритивной поддержки у детей с позвоночно-спинномозговой травмой на I–II этапах реабилитации. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 122–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-122-127

The article presents an individual approach to the correction of nutritional status based on the assessment of the need for macronutrients and the degree of motor activity of a patient with a spinal cord injury

Objective. To study the needs for macronutrients (energy and protein) and to develop an algorithm of nutritional support for children with spinal cord injury, taking into account their motor activity.

Children characteristics and research methods. The study included 44 patients with spinal cord injury from 2 to 18 years old who were admitted to the Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology in 2015–2019. All patients underwent anthropometric examination, laboratory monitoring and energy consumption using indirect calorimetry and the Harris – Benedict equations. To determine the true energy consumption, the study was carried out at rest, with passive and active loads.

Results. The indirect calorimetry method is the most objective method to determine the energy consumption at rest; if it is impossible to use, the Harris – Benedict calculation equations without correction factors are used. The indirect calorimetry method for various types of load helps to calculate correction factors for true energy consumption. Passive motor exercises in the rehabilitation program do not require an increase in nutritional support. The increase in the patient's motor activity is the critical factor for increasing the volume of nutritional support. To calculate the true energy consumption, it is necessary to take into account the time of patient's activity and the correction factors obtained. It is necessary to correct protein losses during the period of hypercatabolism (1 month after injury); in the future it is enough to maintain age-related protein needs.

Conclusion. The proposed algorithm of nutritional support for children with spinal cord injury can adequately meet the needs for macronutrients and avoid complications associated with their insufficient or excessive consumption.

**Key words:** children, spinal cord injury, nutritional status, nutritional support, malnutrition, active rehabilitation, indirect calorimetry.

**For citation:** Ponina I.V., Novoselova I.N., Machalov V.A., Valiullina S.A. Nutritional support for children with spinal cord injury at the I-II stages of rehabilitation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 122–127 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-122-127

**В**опрос адекватного питания пациентов после тяжелой травмы актуален с давних времен, но в настоящее время нет четких рекомендаций по стратегии питания для больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму [1]. В литературе встречаются лишь

отдельные статьи по нутритивной поддержке у взрослых; вопросы питания детей, перенесших такую травму, в публикациях не освещены.

Необходимый нутритивный статус и снижение риска развития алиментарно-зависимых осложне-

ний при своевременном обеспечении энергетических и пластических потребностей организма служит фундаментом адекватной реабилитации детей, перенесших травму. Тяжелая позвоночно-спинномозговая травма сопровождается коротким периодом гиперметаболизма; уже в острой фазе определяются метаболические изменения, сопровождающиеся снижением энергозатрат покоя в сочетании с повышенным катаболизмом [2]. Реализация компенсации отрицательного азотистого баланса на ранних этапах травмы, прежде всего, происходит за счет распада скелетной мускулатуры. В частности, уже к 6 нед после травмы отмечается уменьшение площади поперечного сечения мышц до 48% [3].

У пациентов на I-м году после позвоночно-спинномозговой травмы быстрая потеря мышечной массы травмы компенсируется жировой тканью. Это имеет серьезные последствия в виде формирования ожирения, повышения резистентности к инсулину, нарушения углеводного обмена, что служит причиной возникновения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома [4]. Попытки компенсировать значительные потребности в белково-энергетическом субстрате путем повышения алиментации не доказали свою эффективность и названы в литературе «бесполезным циклом нутриентов» [5].

Инструментом коррекции нутритивных потерь является нутритивная поддержка — комплексные мероприятия, направленные на своевременное выявление, предупреждение и коррекцию недостаточности питания с помощью специальных методов. Правильная организация питания ребенка, перенесшего позвоночно-спинномозговую травму, необходима для обеспечения безопасности и эффективности кормления, предотвращения вторичных осложнений, предоставления полноценного рациона для поддержания соматического статуса и развития пациента, что особенно актуально для детского возраста, учитывая потребности растущего организма.

Основу при составлении рациона питания составляет расчет потребностей в макронутриентах. Мониторинг ежедневного энергопотребления

(в калориях) — важный фактор снижения риска развития дислипидемии, инсулинорезистентности, постпрандиальной гиперлипидемии. В медицинской практике широко используются протоколы нутритивной поддержки пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и пациентов, перенесших инсульт. Эти протоколы включают оценку нутритивного статуса с определением степени белково-энергетической недостаточности для последующей нутритивной коррекции с обеспечением организма пациента макронутриентами с помощью смесей для энтерального питания. По последним клиническим рекомендациям, «золотым стандартом» определения энергозатрат признана непрямая калориметрия (уровень доказательности II) [1]. Ограничение применения этого метода в педиатрии обусловлено высокой стоимостью оборудования и массой пациентов менее 10 кг. Попытки использовать расчетные уравнения для определения «основного обмена» показали завышенные потребности в энергии у взрослых [6]. В отсутствие возможности не прямой калориметрии некоторые исследователи рекомендуют использовать расчетные уравнения, определяющие основной обмен как энергозатраты покоя без поправочных коэффициентов [7]. При составлении программы двигательной реабилитации необходимо учитывать истинные энергозатраты на фоне предлагаемой активной реабилитации. В существующей практике коэффициент перерасчета истинных энергозатрат на активную реабилитацию (физическую работу) условно принято считать 1,4–1,6; данных по детям в литературе нет [8]. С учетом низкой двигательной активности в связи с грубым неврологическим дефицитом у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой, увеличение нутритивной поддержки в 1,4–1,6 раза не всегда оправдано. Рекомендуемое потребление белка у взрослых пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой составляет 1,2–2 г/кг/сут [9].

**Цель исследования:** изучить потребности в энергии и белке и оптимизировать нутритивную поддержку у детей с позвоночно-спинномозговой травмой с учетом их двигательной активности.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 47 пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой, поступивших в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии в 2015–2019 г. в возрасте от 2 до 18 лет: 30 мальчиков, 17 девочек. В зависимости от проявлений двигательного дефицита все дети были разделены на 2 группы: 1-я — 21 ребенок с верхним парапарезом, нижней параплегией (травма шейного отдела спинного мозга) и 2-я группа — 26 детей с нижним парапарезом или нижней параплегией (травма грудного и/или поясничного отдела спинного мозга).

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Понина Ирина Витальевна — врач-педиатр отдела реабилитации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, ORCID: 0000-0002-0060-7895  
e-mail: ponina.irina@mail.ru

Новоселова Ирина Наумовна — к.м.н., невролог, врач ЛФК, зав. отделением двигательной реабилитации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, ORCID: 0000-0003-2258-2913

Валиуллина Светлана Альбертовна — д.м.н., проф., первый зам. директора, рук. отдела реабилитации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, ORCID: 0000-0002-1622-0169

Мачалов Владислав Алексеевич — инструктор-методист ЛФК, науч. сотр. отделения двигательной реабилитации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, ORCID: 0000-0003-4680-2044  
119180 Москва, ул. Б. Полянка, д. 22

Программу нутритивной поддержки составляли на основании следующих результатов:

- оценки нутритивного статуса: антропометрических показателей и лабораторного обследования;
- определения потребностей в макронутриентах: расчета энергопотребностей покоя с помощью непрямой калориметрии и уравнения Харриса—Бенедикта, определения энергозатрат на фоне пассивной и активной двигательных нагрузок, потребности в белке;
- оценки получаемого рациона — осуществлялось ведение пищевого дневника с оценкой его энергетической ценности и белкового состава; пищевой дневник ежедневно заполнялся по специальной форме лицом, ухаживающим за пациентом;
- выбора способа коррекции.

Антропометрическое обследование: измерение длины тела проводилось при помощи горизонтального ростомера, измерение массы — с использованием прикроватных весов, расчет индекса массы тела (ИМТ) — по формуле Т. Дж. Коула. При лабораторном обследовании мониторовали уровень общего белка, альбумина азота мочевины суточной мочи.

Измерение энергопотребления осуществляли методом непрямой калориметрии с использованием газоанализатора Quark RMR CPET с маской или маской-куполом, предназначенной для пациентов со спонтанным дыханием. Полученные данные сравнивали с результатами расчетных уравнений Харриса—Бенедикта. Учитывая разный возраст и массоростовые параметры пациентов, для объективного анализа полученных данных использовали показатели энергопотребления в килокалориях на килограмм в сутки (ккал/кг/сут).

Для определения истинных энергозатрат исследование выполняли в покое, при пассивной и активной нагрузках. Условия проведения теста активной нагрузки: перед тестированием пациентов просили воздержаться от еды и питья чая или кофе в течение не менее 2 ч. Обязательным условием начала теста у пациентов с уровнем поражения выше  $T_{VI}$  было опорожнение мочевого пузыря во избежание развития boosting-синдрома.

Пассивную нагрузку тестировали с помощью механотренажера Moto-med со ступенчатым увеличением электромотором скорости движения педалей на 5 об/мин каждые 2,5 мин в течение 10 мин в исходном положении лежа на спине. Активная работа выполнялась с использованием упражнения «сгибание и разгибание верхних конечностей в плечевых суставах» с максимально возможной для пациента скоростью до достижения анаэробного порога по значению дыхательного коэффициента по данным эргоспирометрии.

По результатам обследования определяли суточные потребности в макронутриентах и объем нутритивной поддержки с учетом индивидуальных потреб-

ностей и времени активной работы в течение суток. Составляли программу нутритивной поддержки: распределение рациона в течение дня, согласованное с режимом и характером занятий ЛФК. Время активной составляющей вычисляли на основании ведения пациентом дневника двигательной нагрузки.

Потребности в белке вычисляли по уровню азота мочевины в суточной моче с помощью уравнения: суточная потребность в белке (г/сут) =  $[N \text{ (азот мочевины суточной мочи ммоль/л)} \cdot 1,25 + 4 \text{ г внепочечных потерь} + 3 \text{ г на анаболические процессы}] \cdot 6,25$ .

Коррекцию белково-энергетических потерь осуществляли за счет включения в рацион специальных смесей в виде сипингов (англ. Sip feeding), имеющих различную энергетическую плотность и белковый состав (Нутридринк 200 мл с содержанием в 100 мл 150 ккал и 6 г белка; Ресурс 2,0 Файбер 200 мл с содержанием в 100 мл 200 ккал и 9 г белка) с различными вкусами, что позволяло достичь целевых алиментарных показателей.

Оценку эффективности нутритивной поддержки проводили с помощью контроля антропометрических показателей (ИМТ) и белкового пула. Контрольное тестирование выполняли на сроке 1, 3 и 6 мес после получения травмы.

Полученные данные вносили в электронную таблицу Excel Microsoft Cor. Анализ проводили с помощью статистической программы Statistica v.6 Stat Soft. Inc. Использовали вычислительные и графические возможности редактора электронных таблиц Excel. Данные проверяли на соответствие нормальному статистическому распределению. Различия между параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В исследование изначально были включены 47 пациентов с изолированной позвоночно-спинномозговой травмой в возрасте от 2 до 18 лет, которые поступили в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии в 2015–2018 г. У 1 пациента с тетраплегией тестирование с активной двигательной нагрузкой на верхние конечности было невозможно, эти результаты были исключены из обработки. Были исключены также результаты тестирования 2 пациентов младше 8 лет в связи с невозможностью адекватно понять задание и выполнять нагрузочное тестирование. Кроме того, энергозатраты покоя в этой возрастной группе не были сопоставимы с энергозатратами старших детей. Таким образом, в обработку были включены результаты тестирования 44 пациентов.

По результатам обследования в первом временном промежутке (1 мес) потеря массы не превышала 5–7% от исходной массы тела до травмы, (ИМТ —  $19,02 \pm 3,23 \text{ кг/м}^2$ ), нутритивный статус оценивался как белково-энергетическая недостаточность I сте-



Таблица 1. Энергозатраты покоя по результатам непрямой калориметрии и расчетным уравнениям Харриса–Бенедикта (ккал/кг/сут)

Table 1. Energy consumption at rest by the results of indirect calorimetry and Harris–Benedict calculation equations (kcal/kg/day)

Группа	Время, прошедшее с момента травмы, мес					
	1		3		6	
	энергозатраты покоя	расчетные уравнения	энергозатраты покоя	расчетные уравнения	энергозатраты покоя	расчетные уравнения
1-я	31,8±5,75		29,14±4,95		30,38±4,95	
		29,09±4,42		29,78±4,60		32,08±6,9
2-я	34,94±4,95		37,2±5,38		36,79±5,83	

пени за счет снижения показателей общего белка (59,7±4,9 г/л) и альбумина (32,41±5,03 г/л).

При непрямой калориметрии в состоянии покоя мы установили, что энергозатраты у пациентов 1-й группы имеют стабильные значения и не зависят от времени, прошедшего с момента травмы. При оценке энергозатрат в состоянии покоя у пациентов 2-й группы мы отметили статистически значимое увеличение через 3 и 6 мес после травмы ( $p=0,0259$ ;  $p<0,05$ ), что, возможно, связано с увеличением двигательной активности пациента и, как следствие, с увеличением мышечной массы выше уровня поражения (табл. 1).

Сравнивая результаты расчетных уравнений Харриса–Бенедикта и непрямой калориметрии, мы получили статистически значимые отличия во 2-й группе пациентов с нижней параплегией ( $p<0,05$ ). У детей из 1-й группы эти значения оказались сопоставимы (см. табл. 1).

При сравнении энергопотребления, полученного в результате непрямой калориметрии в покое и при пассивной двигательной нагрузке, не выявлено статистически значимого увеличения энергозатрат в обеих группах и в различные временные промежутки ( $p=0,317$ ;  $p>0,05$  коэффициент конкордации – 0,93; табл. 2). Это позволило нам утверждать, что при применении пассивных двигательных нагрузок не требуется значительного увеличения объема нутритивной поддержки.

Оценивая результаты непрямой калориметрии на фоне активной работы, мы установили повышение потребности в энергоресурсах от «уровня покоя» в 1,5 раза на сроке 1 и 3 мес после травмы. К 6 мес энергопотребление при активной нагрузке увеличилось в 2,0 раза, причем оно не зависело от двигательного дефицита пациентов (уровня поражения).

Для расчета истинных энергозатрат необходимо учитывать время активной работы пациента в течение дня, причем за активную работу принимаются выполнение всех действий в рамках активной реабилитации и двигательная активность для обеспечения самообслуживания. Для расчета истинных энерго-

затрат с учетом двигательной активности мы предлагаем использовать следующую формулу:

$$ИЭЗ = ЭЗП/24 \cdot \text{время покоя} + ЭЗП/24 \cdot \text{ВАР} \cdot К,$$
где ИЭЗ – истинные энергозатраты; ЭЗП – энергозатраты покоя по данным непрямой калориметрии или расчетных уравнений Харриса–Бенедикта; ВП – время покоя в часах в течение дня; ВАР – время активной работы в часах в течение дня; К (коэффициент перерасчета) = 1,5 на сроке 1–3 мес и 2 – на сроке 6 мес после травмы.

Одной из характеристик начальных этапов течения позвоночно-спинномозговой травмы является гиперкатаболизм, характеризующийся значительной потерей белка. При оценке белковых потерь в обеих группах мы получили сопоставимые результаты с максимальными значениями до 2,36±1,01 г/кг/сут белка на 1-м месяце после травмы с последующим снижением этих показателей через 3 и 6 мес до возрастных потребностей – 1,16±0,18 и 1,29±0,45 г/кг/сут белка.

Показаниями к назначению нутритивной поддержки у наших пациентов служили нарушение нутритивного статуса и недостаточное поступление макронутриентов. В 1-й месяц после травмы мы назначали общевозрастную диету с дотацией сипингов 1–2 раза в день (за 40–60 мин до занятий ЛФК и/или на ночь). При госпитализации на повторный курс реабилитации через 3 и 6 мес после травмы пациенты с нормотрофией или недостаточностью питания получали общевозрастную

Таблица 2. Энергозатраты в покое, при пассивной и активной нагрузках (ккал/кг/сут)

Table 2. Energy consumption at rest, at passive loading, and at active loading (kcal/kg/day)

Условия определения	Время, прошедшее с момента травмы, мес		
	1	3	6
Покой	32,62±5,75	33,99±4,95	34,78±4,95
Пассивная нагрузка	34,55±4,40	35,15±3,85	33,47±3,75
Активная нагрузка	44,68±7,55	49,70±8,06	72,26±9,56

диету с дотацией белка и энергосубстрата в виде сипингов 1 раз в день за 40–60 мин до занятий ЛФК в зависимости от объема двигательной нагрузки. Пациентам с избыточной массой тела назначалась диета с ограничением «быстрых» углеводов и коррекцией потерь белка продуктами питания больничного стола (мясо, творог и т.д.) из расчета потребностей в энергии на должествующую массу тела, в белках — по значениям уровня азота мочевины суточной мочи.

Учитывая последствия позвоночно-спинномозговой травмы в виде дискоординации моторики кишечника и, как следствие, запоров [10], мы сочли предпочтительным использование сипингов с пищевыми волокнами и включение в рацион продуктов, богатых клетчаткой. У пациентов с психоэмоциональными нарушениями, возникшими после травмы, отмечалась необходимость в альтернативном пути алиментации — назначении зондового питания. Это было связано с отказом пациента от приема пищи через рот. Двум детям из 1-й группы понадобилась установка назогастрального зонда на короткий период (5 дней). После фармакокоррекции психоэмоциональных расстройств в дальнейшем зондовое питание не потребовалось.

Программа двигательной реабилитации составлялась с учетом толерантности к физической нагрузке. Предпочтения отдавались аэробным упражнениям с элементами анаэробных под контролем инструктора-методиста ЛФК [11, 12].

По результатам динамического наблюдения на фоне предложенной нами программы нутритивной поддержки потеря массы у пациентов обеих групп через 1 мес после травмы не превышала 7%. Исключение составили дети с ожирением. У 2 подростков (ИМТ 24,3 кг/м<sup>2</sup>) потеря массы за 1-й месяц

составила 10,3%. Нутритивный статус в этот период расценивался как «недостаточность питания I степени» за счет снижения уровня общего белка и альбумина в крови. При дальнейшем мониторинге отмечалась стабилизация нутритивного статуса. ИМТ составлял 18,02±3,94 кг/м<sup>2</sup> к 6 мес с момента травмы, что соответствует нормотрофии; при проведении лабораторного мониторинга отмечалась нормализация концентрации общего белка и альбумина в крови.

## Заключение

Таким образом, индивидуальный подход к составлению протокола нутритивной поддержки с учетом потребностей в макронутриентах, времени активной работы в сочетании с адекватной программой двигательной реабилитации — два основных анаболических фактора, способных остановить прогрессирующую потерю мышечной массы без формирования ожирения у детей, перенесших позвоночно-спинномозговую травму. Для определения энергозатрат покоя используют непрямую калориметрию, в ее отсутствие возможно применение расчетных уравнений Харриса—Бенедикта без поправочных коэффициентов. Включение в программу реабилитации пассивных двигательных упражнений не требует увеличения нутритивной поддержки. Определяющим же фактором для повышения объема нутритивной поддержки является увеличение двигательной активности. Для расчета истинных энергозатрат следует учитывать время активной работы пациента и поправочные коэффициенты, зависящие от времени, прошедшего после травмы. Коррекция белковых потерь актуальна в период гиперкатаболизма (1-й месяц после травмы); в дальнейшем достаточно поддержания возрастных потребностей в белке.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Khalil R.E., Gorgey A.S., Janisko M., Dolbow D.R., Moore J.R., Gater D.R. The Role of Nutrition in Health Status after Spinal Cord Injury. *Aging Dis* 2013; 4(1): 14–22.
2. Thibault-Halman G., Casha S., Singer S., Christie S. Acute Management of Nutritional Demands after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2011 28(8): 1497–1507. DOI: 10.1089/neu.2009.1155
3. Castro M.J., Apple D.F., Hillegass E.A. Influence of complete spinal cord injury on skeletal muscle cross-sectional area within the first 6 months of injury. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80: 373–378.
4. Gater D.R. Obesity after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007; 18(2): 333–vii. DOI: 10.1016/j.pmr.2007.03
5. Puthucherry Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P. et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310(15): 1591–1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481. Erratum: Padhke R. *JAMA* 2014; 311(6): 625.
6. Dhall S.S., Hadley M.N., Aarabi B., Gelb D.E., Hurlbert R.J., Rozzelle C.J. et al. Nutritional support after spinal cord injury. *Neurosurg* 2013; 72(Suppl 2): 255–259. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31827728d9
7. Mehta N.M., Compher C.; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(3): 260–276. DOI: 10.1177/0148607109333114
8. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Руководство по клиническому питанию в интенсивной медицине. СПб., Екатеринбург, 2002; 310. [Luft V.M., Kostyuchenko A.L., Lejderman I.N. Guidelines for clinical nutrition of patients in intensive care. SPb., Ekaterinburg, 2002; 310. (in Russ.)]
9. Иванова Г.Е., Крылова В.В., Цикунова М.Б., Поляева Б.А. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М.: Московские учебники и Картолитография, 2010; 152. [Ivanova G.E., Krylova V.V., Tsikunova M.B., Polyayeva B.A. Rehabilitation of patients with traumatic disease of the spinal cord. Moscow: Moskovskie Uchebniki i Kartolitografia Ltd, 2010; 152 (in Russ.)]
10. Коц Я.М. Физиология упражнений, классификация упражнений и аэробные возможности. В кн.: Спортивная физиология. М.: Физическая культура и спорт, 1998; 11–40. [Kots Ya.M. Physiology of exercises, classification of exercises and aerobic capabilities. In: Sports

physiology. Moscow: Physicheskaya kultura i sport, 1998; 11–40. (in Russ.)]

11. Холодов Ж.К., Кузнецов В.С. Физкультурные методы развития выносливости в данных режимах энергообеспечения. В кн.: Теория и методика физического воспитания и спорта. М.: Издательский центр «Ака-

демия», 2007; 112–116. [Kholodov J.K., Kuznetsov V.S. Physical activity techniques for developing endurance in the defined energy supply regimes. In: Theory and methodology of physical trainings and sport. Moscow: Publishing Center «Academy», 2007; 112–116 (in Russ.)]

Поступила: 25.01.20

Received on: 2020.01.25

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, вызванная мутацией *de novo* в гене тубулина бета-4А

И.Ю. Ожегова<sup>1</sup>, А.Ю. Асанов<sup>2</sup>, О.Н. Воскресенская<sup>2</sup>, Д.С. Ражева<sup>1</sup>, О.Б. Кондакова<sup>3</sup>,  
Е.А. Николаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Type 6 hypomyelinating leukodystrophy caused by a *de novo* mutation in the tubulin beta-4A gene

I. Yu. Ozhegova<sup>1</sup>, A. Yu. Asanov<sup>2</sup>, O. N. Voskresenskaya<sup>2</sup>, D. S. Razheva<sup>1</sup>, O. B. Kondakova<sup>3</sup>,  
E. A. Nikolaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center of Children's Psychoneurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В публикации представлены результаты длительного наблюдения за динамикой клинической и радиологической картины у ребенка с редким нейродегенеративным заболеванием — гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 6 (гипомиелинизирующая лейкодистрофия с атрофией базальных ганглиев и мозжечка), вызванной мутацией *de novo* в гене *TUBB4A*. Ген *TUBB4A* кодирует мозгоспецифический белок тубулин бета-4А, входящий в состав стенок микротрубочек, которые представляют собой основной компонент цитоскелета. Мутации в гене *TUBB4A* приводят к снижению стабильности микротрубочек, нарушению их функции поддержания клеточной структуры и транспортной функции. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, характеризуется манифестацией в раннем детском возрасте задержкой моторного развития, неустойчивостью походки с нарастанием экстрапирамидных расстройств. Авторы обосновывают необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностированию и ведению пациентов данной категории и подчеркивают, что ключевым для диагностики гипомиелинизирующих лейкодистрофий являются современные молекулярно-генетические методы, в частности секвенирование нового поколения.

**Ключевые слова:** дети, гипомиелинизирующая лейкодистрофия, атрофия базальных ганглиев и мозжечка, тубулин бета-4А, *TUBB4A*, массовое параллельное секвенирование, медико-генетическое консультирование.

**Для цитирования:** Ожегова И.Ю., Асанов А.Ю., Воскресенская О.Н., Ражева Д.С., Кондакова О.Б., Николаева Е.А. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, вызванная мутацией *de novo* в гене тубулина бета-4А. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 128–133. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–4–128–133

The article presents the results of long-term dynamics of the clinical and radiological picture of a child with a rare neurodegenerative disease — hypomyelinating leukodystrophy, type 6 (hypomyelinating leukodystrophy with atrophy of the basal ganglia and cerebellum) caused by a *de novo* mutation in the *TUBB4A* gene. The *TUBB4A* gene encodes a brain-specific protein — tubulin beta-4A, being a part of the walls of microtubules, which are the main component of the cytoskeleton. Mutations of the *TUBB4A* gene decrease the stability of microtubules, violate their functions of maintaining the cellular structure and transportation. Hypomyelinating leukodystrophy, type 6, is manifested by a delayed motor development, instability of the gait with an increase in extrapyramidal disorders in young children. The authors substantiate the need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients of this category and emphasize that the modern molecular genetic methods, in particular sequencing of a new generation are the key methods in the diagnosis of hypomyelinating leukodystrophies.

**Key words:** children, hypomyelinating leukodystrophy, atrophy of the basal ganglia and cerebellum, tubulin beta-4A, *TUBB4A*, mass parallel sequencing, genetic counseling.

**For citation:** Ozhegova I. Yu., Asanov A. Yu., Voskresenskaya O. N., Razheva D. S., Kondakova O. B., Nikolaeva E. A. Type 6 hypomyelinating leukodystrophy caused by a *de novo* mutation in the tubulin beta-4A gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 128–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–4–128–133

Лейкодистрофии представляют собой этиологически гетерогенную группу клинически тяжелых заболеваний нервной системы, обусловленных дегенерацией белого вещества головного и спинного мозга [1]. Снижение или нарушение образования миелина белого вещества в мозге можно обнаружить при магнитно-резонансной томографии (МРТ), что в

сочетании с клиническими особенностями заболевания являлось до последнего времени решающим при постановке диагноза лейкодистрофии. Лейкодистрофии в зависимости от времени формирования повреждения могут быть классифицированы на гипомиелинизирующие (врожденные, как правило, наследственные формы) и демиелинизирующие забо-



ления, развивающиеся в период постнатального онтогенеза, имеющие токсическую или аутоиммунную природу [2]. К группе демиелинизирующих лейкодистрофий, при которых происходит разрушение нормально образованного миелина, относят и демиелинизирующие заболевания, которые сопровождаются распадом аномального миелина.

Среди наследственных форм патологии белого вещества головного мозга гипомиелинизирующие лейкодистрофии отличаются нарушениями, прежде всего, в формировании миелина, а не его разрушением. Этот класс расстройств характеризуется в режиме Т2 МРТ уменьшением или отсутствием гипointенсивности, которая обычно указывает на наличие миелина, часто без значительного снижения гиперинтенсивности в режиме Т1, наблюдаемого при других негипомиелинизирующих лейкодистрофиях [3].

Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6 (OMIM 612438; hypomyelinating leukodystrophy, 6; HLD6; гипомиелинизирующая лейкодистрофия с атрофией базальных ганглиев и мозжечка) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутациями гена *TUBB4A*. Это заболевание было впервые выделено из группы гипомиелинизирующих лейкодистрофий M.S. van der Knaap и соавт. в 2002 г. [4]. Для гипомиелинизирующей лейкодистрофии, тип 6, характерна ранняя манифестация (в младенчестве или раннем детстве) задержкой моторного развития, неустойчивостью походки. Усиливаются экстрапирамидные двигательные расстройства в виде дистонии, хореоатетоза, ригидности, опистотонуса и глазодвигательных кризов, прогрессируют спастическая тетраплегия, атаксия, в отдельных случаях наблюдаются эпилептиформные судороги. У большинства пациентов отмечают когнитивный дефицит и задержку речевого развития. При МРТ головного мозга у больных выявляется сочетание

гипомиелинизации, мозжечковой атрофии, а также атрофии или исчезновения базальных ядер [5].

Распространенность заболевания неизвестна, в медицинской литературе к 2017 г. опубликовано более 90 подтвержденных случаев. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, наследуется как аутосомно-доминантный признак — одной копии мутантного гена *TUBB4A* достаточно, чтобы вызвать заболевание. Большинство случаев болезни являются результатом вновь возникших (*de novo*) мутаций, т.е. несегрегационной природы [6, 7]. Ген *TUBB4A* расположен на коротком плече хромосомы 19 (19p13.3), кодирует мозгоспецифический белок тубулин бета-4А (OMIM 602662), формирующий совместно с тубулином альфа (OMIM 602529) гетеродимер, входящий в состав стенок микротрубочек, которые представляют собой основной компонент цитоскелета. Результаты моделирования строения тубулина 4А свидетельствуют, что его изменения могут влиять на сборку микротрубочек, их структуру или взаимодействие с другими белками [8]. Мутации в гене *TUBB4A* приводят к дефекту полимеризации и снижению стабильности микротрубочек, вызывая нарушение формирования дендритов и аксонов, поддержания клеточной структуры (функция каркаса), а также транспортной функции.

Ген активно экспрессируется в мозжечке, скорлупе и белом веществе головного мозга. Рано манифестирующие нейрональная и аксональная дисфункция, вызванные нарушениями процесса миелинизации, как правило, ассоциированы с потерей олигодендроцитов. В связи с этим в рамках новой классификации лейкодистрофий этот тип гипомиелинизирующей лейкодистрофии относят к лейкоаксонопатиям [9].

Диагностика гипомиелинизирующих лейкодистрофий складывается из комплексной оценки клинической картины (время манифестации, особенности характера дебюта и прогрессирования заболевания), результатов лабораторно-инструментальных исследований и данных нейровизуализации. В настоящее время важное место в диагностике наследственных гипомиелинизирующих лейкодистрофий занимают молекулярно-генетические методы.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок женского пола А., 7 лет, находится под нашим наблюдением с 5,5 лет. Родилась от неродственного брака, родовая неотягощена. Девочка от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза с угрозой прерывания на 30-й неделе гестации (гипертонус матки), единственной артерии пуповины. Роды в срок, масса ребенка при рождении 2820 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту: голову держит с 1 мес, ходит самостоятельно с 1 года 1 мес; речь с 1,5 года в виде слов и словосочетаний.

В возрасте 2,5 года отмечена задержка в развитии речи, появилась неустойчивость при ходьбе

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ожегова Ирина Юрьевна — зав. психоневрологическим отделением №4 Научно-практического центра детской психоневрологии

e-mail: ozhegov-irina@mail.ru

Ражева Дарья Сергеевна — врач-невролог психоневрологического отделения №4 Научно-практического центра детской психоневрологии

119602 Москва, Мичуринский пр-т, д. 74

Асанов Алий Юрьевич — д.м.н., проф. кафедры медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Воскресенская Ольга Николаевна — д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Кондакова Ольга Борисовна — к.м.н., зав. отделением медицинской генетики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

(начала ходить на широко расставленных ногах). С 3 лет появилась дизартрия, снизился темп речи. В 3 года 5 мес впервые проведена МРТ головного мозга, при которой выявлены гипоплазия червя и атрофия гемисфер мозжечка, расширение большой затылочной цистерны, диффузная гипо- или дисмиелинизация субкортикального белого вещества, гипомиелинизация внутренних капсул, асимметричная левосторонняя субатрофическая вентрикуломегалия (рис. 1). В 4 года присоединились постоянный наклон головы к правому плечу, дистонические установки в правых конечностях. В 4,5 года увеличилась шаткость при ходьбе. При МРТ головного мозга в динамике в 4 года 10 мес: признаки задержки миелинизации белого вещества полушарий мозга (диффузная лейкоэнцефалопатия), умеренные атрофические изменения полушарий мозжечка. В возрасте 5,5 лет в связи с нарастанием двигательных нарушений ребенок госпитализирован в стационар.

При осмотре выявлены следующие особенности фенотипа: длинные ресницы, синофриз (сросшиеся брови), гипертрихоз на спине, низко посаженные

ушные раковины. В неврологическом статусе: поворот головы вправо, напряжение правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы; дистоническая установка кистей и стоп, легкая асимметрия носогубных складок; тетрапарез с преобладанием экстрапирамидного тонуса в правых конечностях, мышечные контрактуры голеностопных суставов, высокие сухожильные и периостальные рефлексы, S>D, клонус стоп с двух сторон; координаторные пробы не выполняет, выраженный мелкоамплитудный тремор в руках. Понимание речи на бытовом уровне, экспрессивная речь — слова, простая фраза; дизартрия, низкий темп речи, навыки опрятности сформированы.

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) в 5,5 лет впервые зарегистрирована эпилептиформная активность в левой срединно-центрально-срединно-теменно-височной области с проведением на правое полушарие и генерализацией. Учитывая спектр клинических проявлений, прогрессирующий характер заболевания, данные ЭЭГ и МРТ головного мозга, предположено дегенеративное заболевание нервной системы — гипо-

**Таблица. Перечень некоторых заболеваний и наследственных синдромов, проявляющихся клиникой гипомиелинизирующей лейкодистрофии**

**Table. List of some diseases and hereditary syndromes that are manifested by the clinic of hypomyelinating leukodystrophy**

Название, обозначение	OMIM	Ген/локус
Гипомиелинизация с врожденной катарактой, тип 5, HLD5	610 532	<i>FAM126A</i>
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, HLD6	612 438	<i>TUBB4A</i>
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 7 с/без олигодонтии и/или гипогонадотропного гипогонадизма, HLD7	607 694	<i>POLR3A</i>
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 8 с/без олигодонтии и/или гипогонадотропного гипогонадизма, HLD8	614 381	<i>POLR3B</i>
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 9, HLD9	616 140	<i>RARS1</i>
Гипомиелинизация с вовлечением ствола, спинного мозга и спастичностью в нижних конечностях, HBSL	615 281	<i>DARS1</i>
Метахроматическая лейкодистрофия, MLD	250 100	<i>ARSA</i>
Фенилкетонурия, PKU	261 600	<i>PAH</i>
Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом MTHFR	236 250	<i>MTHFR</i>
Болезнь Краббе, GLD	245 200	<i>GALC</i>
Болезнь Галлервордена—Шпатца, NBIA1	234 200	<i>PANK2</i>
Заболевание Канавана—ван Богарта—Бертранда, ASPAD	271 900	<i>ASPA</i>
Синдром Коккейна А, CSA Синдром Коккейна В, CSB	216 400, 133 540	<i>ERCC8</i> <i>ERCC6</i>
Спастическая параплегия, тип 2, SPG2	312 920	<i>PLP1</i>
Болезнь Пелициуса—Мерцбахера, PMD	312 080	<i>PLP1</i>
Фукозидоз	230 000	<i>FUCA1</i>
Болезнь Салла, или болезнь накопления сиаловых кислот, SD	604 369	<i>SLC17A5</i>
Глазо-зубо-пальцевая дисплазия, ODDD	164 200	<i>GJA1</i>
Делеция длинного плеча хромосомы 18	601 808	18q—

миелинизирующая лейкодистрофия, тип 6 (гипомиелинизирующая лейкодистрофия с атрофией базальных ганглиев и мозжечка).

В ходе клинико-синдромологического анализа рассмотрен ряд заболеваний и наследственных синдромов, представленных в таблице. С целью выделения узкого дифференциально-диагностического спектра заболеваний для последующих прицельных лабораторных (биохимических и молекулярных) методов верификации причин патологии особое внимание было уделено признакам и симптомам поражения других органов или систем. Такие признаки, как адонтия/гиподонтия, катаракта, аномалии развития скелета, задержка полового развития, черепно-лицевые дис-

морфии приобретают решающее значение для выбора наиболее адекватного и приемлемого для пациента (семьи) метода подтверждающей диагностики.

Прогрессирующее течение заболевания, особенности неврологического статуса, характер изменений по данным МРТ головного мозга свидетельствовали о наличии у ребенка гипомиелинизирующей лейкодистрофии с атрофией базальных ганглиев и мозжечка (гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6). В связи с выявлением при ЭЭГ эпилептиформной активности — редкого электрофизиологического паттерна при данном заболевании — для уточнения диагноза было рекомендовано молекулярно-генетическое обследование. В Медико-генетическом центре «Гено-

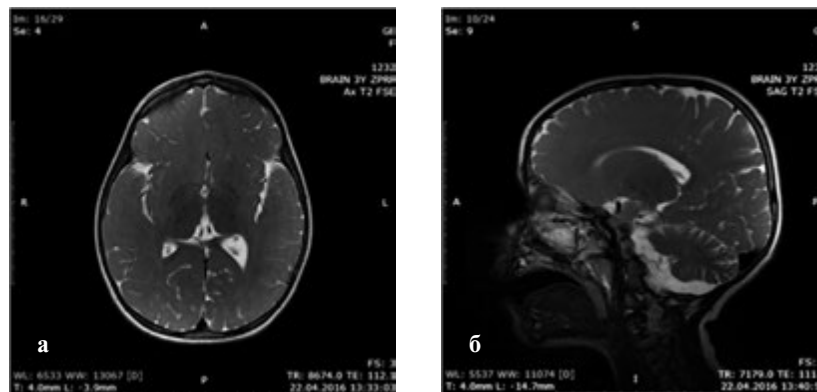


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка А. с гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 6, в возрасте 3,5 года.

а — «дефицит» белого вещества больших полушарий, диффузная гипомиелинизация субкортикального белого вещества (аксиальный срез, T2-взвешенное изображение); б — уменьшение размеров мозжечка, «дефицит» белого вещества больших полушарий, диффузная гипомиелинизация субкортикального белого вещества (сагиттальный срез, T2-взвешенное изображение).

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a child A. with hypomyelinating leukodystrophy, type 6 at the age of 3.5 years. a - "deficiency" of white matter of the cerebral hemispheres, diffuse hypomyelination of subcortical white matter (axial slice, T2-weighted image); b - decrease in the size of the cerebellum, "deficiency" of the white matter of the cerebral hemispheres, diffuse hypomyelination of the subcortical white matter (sagittal section, T2-weighted image).

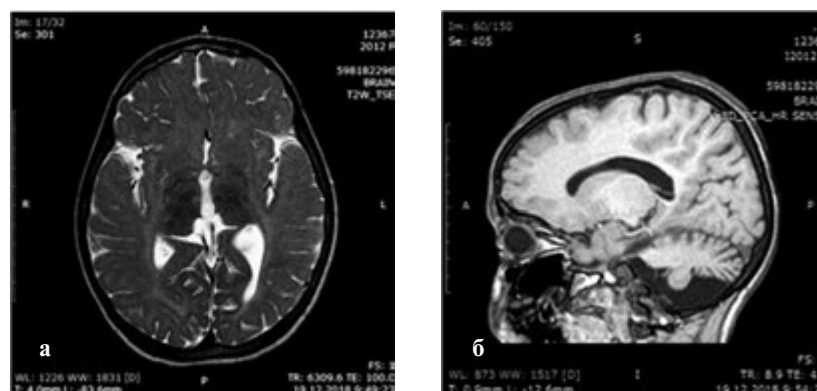


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка А. с гипомиелинизирующей лейкодистрофией, тип 6, в возрасте 5 лет 11 мес.

а — признаки диффузной лейкопатии (лейкодистрофии) большого мозга (аксиальный срез, T2-взвешенное изображение); б — атрофические изменения мозжечка, признаки диффузной лейкопатии (лейкодистрофии) большого мозга (сагиттальный срез, T1-взвешенное изображение).

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of a child A. with hypomyelinating leukodystrophy, type 6 at the age of 5 years 11 months.

а - signs of diffuse leukopathy (leukodystrophy) of the large brain (axial slice, T2-weighted image); b - atrophic changes in the cerebellum, signs of diffuse leukopathy (leukodystrophy) of the large brain (sagittal section, T1-weighted image).

мед» методом массового параллельного секвенирования проведен анализ более 660 генов и полиморфизмов, входящих в панель «Нейродегенеративные заболевания». Выявлен в гетерозиготном состоянии один из аллельных вариантов гена *TUBB4A* — с.745G>A, приводящий к замене в белковом продукте р.Asp249Asn. Проведена валидация обнаруженной мутации у ребенка методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру: с.745G>A (р.Asp249Asn). При обследовании родителей пробанда вариант с.745G>A (р.Asp249Asn) не обнаружен, что согласуется с выводами о том, что гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, в родословных регистрируется как спорадическое заболевание, поскольку возникает, как правило, в результате мутации *de novo* [4, 6].

Девочке проведен курс восстановительного лечения (симптоматическая терапия, физические методы реабилитации). Отмечена положительная динамика: самостоятельно принимает пищу, уменьшился тремор в руках, снизился мышечный тонус в кистях рук.

В 5 лет 11 мес ребенок полностью утратил способность к самостоятельному передвижению. При ЭЭГ были выявлены региональные изменения эпилептиформной активности в левой затылочно-теменно-височной области с тенденцией к билатеральной синхронизации и распространению на вертексные структуры. Ребенку начата противосудорожная терапия — левитирацетам с постепенным увеличением дозы до 30 мг/кг сут. По данным МРТ головного мозга: атрофические изменения мозжечка, дилатация правого бокового желудочка, а также МР-признаки диффузной лейкопатии (лейкодистрофии) большого мозга (рис. 2).

В 6 лет 3 мес отмечены отсутствие самостоятельной ходьбы, грубая дизартрия, выраженная эмоциональная лабильность. В неврологическом статусе: когнитивные функции снижены, выполняет простые инструкции; экспрессивная речь — медленная по темпу, дизартрия, назолалия, апраксия взора, сглажена левая носогубная складка, конвергенция abs, саккадические движения глазных яблок, глоточный и небный рефлекс резко снижены, положение головы с наклоном к правому плечу и флексией в шейном отделе позвоночника, гиперкинезы языка. Гипотрофии мышц голени, эквинус стоп, мышечные контрактуры в локтевых, коленных и голеностопных суставах; «крыловидные лопатки», генерализованный постуральный и акционный тремор, тетрапарез с изменением мышечного тонуса по пирамидно-экстрапирамидному типу, гиперрефлексией, патологическими стопными рефлексам, грубая интенция и дисметрия с двух сторон.

После курса терапии ботулиническим токсином (тип А) отмечен положительный эффект в виде увеличения объема активных движений в голеностопных суставах, при ходьбе с поддержкой стала опираться на полную стопу с двух сторон. В ответ на нарастание эпилептиформной активности увеличена доза левитирацетама до 40 мг/кг/сут. При контрольной ЭЭГ,

выполненной в состоянии бодрствования, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

К настоящему времени девочке 7 лет. Самостоятельно не ходит, не стоит, не сидит, выражен когнитивный дефицит. ЭЭГ в динамике: в записи с высоким индексом регистрируются генерализованные разряды графоэлементов эпилептиформного характера, напоминающие доброкачественные эпилептиформные паттерны детства с амплитудным акцентом в затылочно-теменных и вертексных областях. За время наблюдение эпилептических приступов не было.

### Обсуждение и заключение

Гипомиелинизирующие лейкодистрофии представляют собой генетически гетерогенную группу, включающую 19 типов заболеваний, при которых нарушено или снижено образование миелина белого вещества, что приводит к тяжелой неврологической симптоматике. К настоящему времени не разработаны методы терапии лейкодистрофий, позволяющие задержать их прогрессирование. Вместе с тем, как показывает наше наблюдение, симптоматическое лечение позволяет в некоторой степени уменьшить те или иные клинические проявления.

Приведенные в литературе описания случаев гипомиелинизирующей лейкоэнцефалопатии, связанной с мутациями гена *TUBB4A*, отражают в целом типичные клиническую картину заболевания и его признаки на МРТ, однако охватывают больший спектр разнообразных, в том числе дизморфологических признаков [6, 8, 10]. В то же время имеются сообщения о стертой форме болезни с медленно прогрессирующими проявлениями спастического парапареза [11], представлен случай заболевания с тяжелым нарушением миелинизации, но без атрофии ствола мозга и мозжечка [12]. Одним из возможных объяснений наблюдаемой вариабельности может служить аллельное разнообразие патологических мутаций гена *TUBB4A*, которых к настоящему времени насчитывается около 50 вариантов.

Большое значение в профилактике лейкодистрофий приобретает медико-генетическое консультирование семей больного ребенка. Риск для sibсов пробанда в отсутствие заболевания у родителей низок и сопоставим с общепопуляционным. Однако теоретически оценка повторного риска несколько выше из-за возможности герминального или соматического мозаицизма у одного из родителей.

Таким образом, следует подчеркнуть, что в диагностике гипомиелинизирующей лейкодистрофии должна участвовать мультидисциплинарная команда специалистов, включающая невролога, радиолога, специалистов других клинических дисциплин и медицинского генетика. Генетическое тестирование для выявления патогенных мутаций гена *TUBB4A* является ключевым для диагностики гипомиелинизирующей лейкодистрофии, тип 6.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е издание переработанное и дополненное). М.: Литтерра, 2017; 313–337. [Mikhajlova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnostics and treatment approaches. Moscow: Litterra, 2017; 313–337. (in Russ.)]
2. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. М.: Издательство Панфилова, издательство Бином, 2013; 1: 372. [Aicardi G. Diseases of the nervous system in children. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova, izdatel'stvo Binom, 2013; 1: 372. (in Russ.)]
3. Pouwels P.J., Vanderver A., Bernard G., Wolf N.I., Dreha-Kulczewski S.F., Deoni S.C. et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects. *Ann Neurol* 2014; 76(1): 5–19. DOI: 10.1002/ana.24194
4. van der Knaap M.S., Naidu S., Pouwels P.J.W., Bonavita S., van Coster R., Lagae L. et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1466–1474.
5. Simons C., Wolf N.I., McNeil N., Caldovic L., Devaney J.M., Takanohashi A. et al. A *de novo* mutation in the beta-tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet* 2013; 92(5): 767–773. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.03.018
6. Kancheva D., Chamova T., Guergueltcheva V., Mitev V., Azmanov D.N., Kalaydjieva L. et al. Mosaic dominant TUBB4A mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 2015; 30: 854–858. DOI: 10.1002/mds.26196.
7. Pizzino A., Pierson T.M., Guo Y., Helman G., Fortini S., Guerrero K. et al. TUBB4A *de novo* mutations cause isolated hypomyelination. *Neurol* 2014; 83: 898–902. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000754
8. Miyatake S., Osaka H., Shiina M., Sasaki M., Takanashi J., Haginoya K. et al. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurol* 2014; 82(24): 2230–2237. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000535
9. van der Knaap M.S., Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol* 2017; 134(3): 351–382. DOI: 10.1007/s00401-017-1739-1
10. Curiel J., Rodríguez Bey G., Takanohashi A., Bugiani M., Fu X., Wolf N.I. et al. TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes. *Hum Mol Genet* 2017; 26(22): 4506–4518. DOI: 10.1093/hmg/ddx338
11. Blumkin L., Halevy A., Ben-Ami-Raichman D., Dahari D., Haviv A., Sarit C. et al. Expansion of the spectrum of TUBB4A-related disorders: a new phenotype associated with a novel mutation in the TUBB4A gene. *Neurogenetics* 2014; 15: 107–113. DOI: 10.1007/s10048-014-0392-2
12. Purnell S.M., Bleyl S.B., Bonkowsky J.L. Clinical exome sequencing identifies a novel TUBB4A mutation in a child with static hypomyelinating leukodystrophy. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 608–611. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.051

Поступила: 06.03.20

Received on: 2020.03.06

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

А.К. Миронова, И.М. Османов, А.С. Шарыкин

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

## Experience of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight

A.K. Mironova, I.M. Osmanov, A.S. Sharykin

Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

**Введение.** Одна из ведущих причин инфекций нижних дыхательных путей у недоношенных детей — респираторно-синцитиальный вирус. Эффективным способом профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции является пассивная иммунизация препаратом паливизумаб. Однако ее возможности и результаты у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, изучены недостаточно.

**Цель исследования.** Оценка эффективности пассивной иммунизации в профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

**Характеристика детей и методы исследования.** Изучены частота и тяжесть заболеваний органов дыхания у 450 пациентов, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела; 385 детей (1-я группа) получали препарат паливизумаб, 65 (2-я группа) — не получали. В обеих группах была одинаковая частота бронхолегочной дисплазии (68,8 и 69,0% соответственно).

**Результаты.** После введения паливизумаба осложнения не наблюдались; у 32 (8,3%) детей отмечались легкие катаральные явления без гипертермии, у 3 (0,8%) — местные кожные реакции. При наблюдениях до 9±1 мес в 1-й группе по сравнению со 2-й группой отмечена более низкая заболеваемость органов дыхания ( $p=0,0002$ ), в том числе среднетяжелыми формами ОРВИ ( $p=0,0078$ ); ни в одном случае причиной заболеваний не был респираторно-синцитиальный вирус. Во 2-й группе вирус был выявлен у 3 из 7 детей с тяжелым течением респираторной инфекции. Среди иммунизированных детей было меньше госпитализаций ( $p=0,0175$ ), в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии ( $p=0,0034$ ) и необходимости в антибактериальной терапии ( $p=0,0045$ ). Риск повторных заболеваний в обеих группах был выше при бронхолегочной дисплазии с коморбидными состояниями.

**Заключение.** Детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении необходимо и возможно проведение пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

**Ключевые слова:** глубоко недоношенные дети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, паливизумаб, реабилитация.

**Для цитирования:** Миронова А.К., Османов И.М., Шарыкин А.С. Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 134–141. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-134-141

**Introduction.** The respiratory syncytial virus is one of the leading causes of lower respiratory tract infections in premature children. An effective way to prevent respiratory syncytial viral infection is passive immunization with palivizumab. However, its capabilities and results in children born with very low and extremely low body weight have not been sufficiently studied.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of passive immunization in the prevention of respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight.

**Children characteristics and research methods.** The authors studied the frequency and severity of respiratory diseases in 450 patients born with very low and extremely low body weight. 385 children (Group 1) received palivizumab, 65 children (Group 2) did not receive palivizumab. In both groups there was the same frequency of bronchopulmonary dysplasia (68,8 and 69,0%, respectively).

**Results.** There were no complications after palivizumab administration; 32 (8,3%) children had mild catarrhal phenomena without hyperthermia, 3 (0,8%) children had local skin reactions. During observation period up to 9±1 months the authors noted a lower incidence of respiratory diseases ( $p=0,0002$ ) in Group 1 as compared with Group 2, including moderate forms of ARVI ( $p=0,0078$ ); none of the children got sick due to the respiratory syncytial virus. In Group 2 the virus was detected in 3 out of 7 children with a severe respiratory infection. The immunized children were less likely to be hospitalized ( $p=0,0175$ ), including in the intensive care unit and intensive care unit ( $p=0,0034$ ) and to be prescribed antibiotic therapy ( $p=0,0045$ ). There was the higher risk of recurrent diseases in both groups. The patients with bronchopulmonary dysplasia with comorbid conditions were at higher risk of recurrent diseases in both groups.

**Conclusion.** Children born with very low and extremely low body weight shall be given passive immunoprophylaxis against RSV infection.

**Key words:** deeply premature children, respiratory syncytial virus infection, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart defects, very low body weight, extremely low body weight, palivizumab, habilitation.

**For citation:** Mironova A.K., Osmanov I.M., Sharykin A.S. Experience of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 134–141 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-134-141

**Г**лубоко недоношенные дети представляют собой группу риска развития различных заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Одна из ведущих причин инфекций нижних дыхательных путей (бронхитов, бронхолитов, пневмоний) у них — респираторно-синцитиальный вирус [1]. Опасность данной инфекции особенно велика у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, более 70% из их числа страдают бронхолегочной дисплазией. Респираторно-синцитиальный вирус ведет к прогрессированию дыхательной недостаточности с тенденцией к снижению легочного резерва, усилению бронхиальной гиперреактивности, а также к усугублению морфологических изменений, характерных для бронхолегочной дисплазии. Все это сопровождается усилением бронхиальной обструкции за счет отека и гиперсекреции бронхов и бронхиол [2].

Среди других факторов риска важнейшим считаются гемодинамически значимые врожденные пороки сердца, при которых изменяется механика легких, имеется несоответствие объемов вентиляции и перфузии [3].

Так как лечение респираторно-синцитиальной инфекции не разработано, единственным вариантом является иммунизация детей в постнатальном периоде. Данное направление было внедрено уже более 8 лет назад в московском здравоохранении, а позже и в других регионах страны. В настоящее время в профилактике тяжелых форм инфекции используется принципиально новый класс препаратов, содержащих моноклональные антитела против респираторно-синцитиального вируса, к которым относится и паливизумаб — препарат, зарегистрированный в Российской Федерации в феврале 2010 г. для проведения пассивной иммунопрофилактики этой инфекции у детей групп риска. Безопасность и эффективность препарата была подтверждена в ряде клинических исследований и наблюдательных программ [4, 5]. В настоящее время показания к проведению иммунизации паливизумабом в Российской Федерации шире, чем во многих странах мира (табл. 1).

В России профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, проводится

у детей с высоким риском заражения. К этим категориям относятся:

- дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й неделе гестации или ранее;
- дети до 12 мес жизни, рожденные с массой менее 1250 г или до 28-й недели гестации;
- дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес (оксигенотерапия, ингаляционные глюкокортикоиды, бронходилататоры);
- дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (не оперированными или частично скорректированными, у которых наблюдается легочная гипертензия или существует потребность в терапии по поводу недостаточности кровообращения);
- дети с врожденными аномалиями дыхательных путей, генетической патологией, затрагивающей бронхолегочную систему, интерстициальными легочными заболеваниями, а также врожденной диафрагмальной грыжей — на основании консилиума специалистов, принимающих участие в лечении этих пациентов.

Исследования, посвященные необходимости, опасностям и результатам иммунизации у недоношенных детей с резко сниженной массой тела при рождении, существуют в ограниченном количестве.

**Цель исследования:** оценка эффективности иммунизации паливизумабом в профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

### Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в Центре восстановительного лечения детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, функционирующего на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой (Москва). В 1-ю (основную) группу вошли 385 пациентов, родившихся с очень низкой (менее 1500 г) и экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела и получивших курсы пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса препаратом паливизумаб в период с 2013 по 2020 г. Все дети относились к группе риска заражения. Иммунизацию проводили после окончания критического этапа нахождения в стационаре, перед ожиданием сезонного периода заболеваемости.

Во 2-ю группу (сравнения) включили 65 пациентов, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, но не получивших иммунизацию против респираторно-синцитиального вируса по причине отказа родителей. В 1-й группе было достоверно больше детей с очень низкой массой тела и врожденными пороками сердца. Структура

© 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

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., глав. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-3181-9601.

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.

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

врожденных пороков сердца в 1-й группе: открытый артериальный проток — у 21 ребенка, открытый артериальный проток + межпредсердное сообщение — у 12, межпредсердное сообщение — у 6, дефект межжелудочковой перегородки — у 8, гипертрофическая кардиомиопатия — у 4, аорто-легочные коллатерали — у 13, функционирующие фетальные коммуникации — у 3. В 47 (71%) случаях порок сердца сочетался с бронхолегочной дисплазией. Структура врожденных пороков сердца во 2-й группе: открытый артериальный проток — у 1 ребенка, дефект межжелудочковой перегородки — у 1. Остальные характеристики групп приведены в табл. 2.

**Техника иммунизации.** Первое введение препарата в 86,3% случаев осуществляли на втором этапе выхаживания (отделение для недоношенных детей); 13,7% детей были впервые иммунизированы в периоде наблюдения до 6 мес. Курс пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса продолжался амбулаторно. Схема применения состояла из 3–5 инъекций препарата, первая из которых выполнялась перед началом сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом, остальные — в течение сезона с интервалом  $30 \pm 5$  дней. Паливизумаб вводили ежегодно в основном с октября по апрель.

Препарат разводили за 30 мин до предполагаемого введения. Во флакон, содержащий 50 мг паливизумаба, медленно добавляли 0,6 мл воды для инъекций и осторожно вращали флакон на протяжении 30 с.

Перед каждым введением дети были осмотрены педиатром, у родителей собирали анамнез о состоянии ребенка, в том числе в периоды между инъекциями, обращали внимание на изменения температуры тела, появление сыпи или других симптомов в течение 2 сут после последней иммунизации, а также на перенесенные вирусные инфекции с момента последней иммунизации. Перед инъекцией детям проводили термометрию, оценивали состояние кожных покровов и слизистых оболочек, измеряли частоту дыхания и сердечных сокращений за 1 мин в покое. Оценивали результаты общих анализов крови и мочи.

В отсутствие противопоказаний детям вводили паливизумаб внутримышечно из расчета 15 мг/кг массы в наружную поверхность бедра (1 или 2 инъекции в зависимости от дозы препарата согласно инструкции). После введения препарата пациенты находились под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Нежелательные явления, развивавшиеся у детей, после введения препарата оценивали начиная с введения первой дозы паливизумаба и до 30-го дня после

Таблица 1. Показания к иммунизации паливизумабом в странах Европы в зависимости от гестационного возраста детей  
Table 1. Indications for palivizumab immunization in European countries depending on the gestational age of children

Страна	Недоношенность, нед		
	менее 28	28–32	32–37
Австрия	До 12 мес жизни	До 6 мес жизни при наличии дополнительных факторов риска	До 3 мес жизни при наличии факторов риска
Франция	До 12 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	Не рекомендуется
Германия	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации при наличии 2 дополнительных факторов риска	
Греция	До 12 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации при наличии не менее 2 дополнительных факторов риска
Ирландия	До 12 мес жизни детям со сроком гестации до 30 нед		Не рекомендуется
Нидерланды	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации детям со сроком гестации до 32 нед		Не рекомендуется
Польша	До 12 мес жизни	До 6 мес жизни	С 33 нед гестации не рекомендуется
Швеция	До 6 мес жизни детям со сроком гестации до 26 нед	Не рекомендуется	
Швейцария, Англия	Не рекомендуется		
Россия	До 12 мес жизни	До 12 мес жизни	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации



введения последней дозы. Последующее наблюдение осуществлялось педиатром Центра восстановительного лечения ежемесячно. При возникновении клинических признаков инфекционных процессов в верхних или нижних дыхательных путях, гипертермии, отклонений в анализах крови и мочи дети осматривались внепланово. Средний срок наблюдения составил  $9 \pm 1$  мес.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении количественные данные представляли в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения  $SD$  ( $M \pm SD$ ). Различия показателей оценивали соответственно по  $t$ -критерию Стьюдента или  $U$ -критерию Манна–Уитни и критерию Вилкоксона. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В табл. 3 представлены данные о числе иммунизированных детей с распределением по сопутствующей патологии за период с 2013 по 2020 г. Основное число детей во все периоды составили пациенты с бронхолегочной дисплазией (в среднем 68,8%). На втором месте находились дети с врожденными пороками сердца с недостаточностью кровообращения или потребовавшими оперативной коррекции (17,5%). Таким образом, у 86,3% контингента 1-й группы имелся повышенный риск заболевания респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.

Значительное (в 2,47 раза) увеличение числа детей, иммунизированных паливизумабом в 2019–2020 гг., по сравнению с 2013–2014 гг. связано с более широкой информированностью медицинских работников и как следствие увеличением числа детей, направляе-

Таблица 2. Клиническая характеристика детей, прошедших курс пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса, и группы сравнения

Table 2. Clinical characteristics of children who passed the course of passive immunization against RSV and the comparison group

Показатель	1-я группа – иммунизированные паливизумабом ( $n=385$ )	2-я группа – сравнения ( $n=65$ )	$p$
Гестационный возраст, нед			
23–25	75 (19%)	5 (8%)	–
26–30*/26–29**	250 (65%)	25 (38%)	
31–34	60 (16%)	35 (54%)	
Масса при рождении		1	
ЭНМТ	225 (58,4%)	5 (23,1%)	0,0000
ОНМТ	160 (41,6%)	50 (76,9%)	0,0000
Число детей, перенесших ИВЛ	304 (79%)	53 (83%)	ns
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дни	$17,4 \pm 16,8$	$17,4 \pm 15,3$	ns
Наличие БЛД перед началом иммунизации	265 (68,8%)	45 (69%)	0,1641
в том числе с эпизодами обострения на фоне РСВ	134 (50,5%)	35 (64%)	0,1001
Наличие ВПС	67 (17,5%)	2 (32%)	0,0022
Наличие легочной гипертензии	65 (17%)	10 (15%)	ns

Примечание. \* – 1-я группа; \*\* – 2-я группа. БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВПС – врожденный порок сердца; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНМТ – очень низкая масса тела; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ns – not significant (недостаточно).

Таблица 3. Количество иммунизированных детей, получивших курс препарата (более 3 инъекций) за период с 2015 по 2020 г. с распределением по годам и сопутствующей патологии

Table 3. The Number of immunized children who received a course of the drug (more than 3 injections) for the period from 2015 to 2020, with a distribution by year and comorbidities

Патология	2013–2014	2014–2015	2015–2016	2016–2017	2017–2018	2018–2019	2019–2020	Итого
Недоношенные	4 (12%)	6 (14%)	5 (11%)	6 (13%)	10 (19%)	9 (12%)	13 (14%)	53 (13,7%)
Недоношенные с БЛД	26 (72%)	30 (69%)	31 (70%)	33 (70%)	36 (69%)	53 (71%)	56 (63%)	265 (68,8%)
Недоношенные с ВПС	6 (16%)	7 (16%)	8 (18%)	8 (17%)	6 (12%)	12 (16%)	20 (22%)	67 (17,5%)
Всего	36	43	44	47	52	74	89	385 (100%)

Примечание. БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВПС – врожденный порок сердца.

мых для продолжения курса иммунизации из лечебно-профилактических учреждений перед началом сезона. Кроме того, данный результат усиливался регулярно проводимой просветительской работой с родителями пациентов, находящихся в отделении патологии недоношенных детей или наблюдающихся в Центре восстановительного лечения. Важно также отметить увеличение количества курсовых введений паливизумаба у детей. Так, в настоящее время 99% пациентов получают полный курс препарата (5 инъекций), в то время как до 2015 г. полный курс иммунизации прошли только 65%.

Ни у одного ребенка не было зарегистрировано серьезных побочных реакций на введение препарата. У 32 (8,3%) детей в пределах одного месяца после иммунизации отмечались легкие катаральные явления, протекавшие без гипертермии, у 3 (0,8%) — гиперемия, отек и зуд в месте инъекции, что соответствовало частоте нежелательных явлений, указанной в инструкции по применению препарата.

**Заболеемость на фоне иммунизации.** За сезонные периоды (октябрь—апрель) у 32 (8,3%) детей, получающих иммунизацию паливизумабом, отмечались инфекции верхних дыхательных путей, протекавшие без гипертермии и проявлявшиеся в виде легких катаральных явлений (ринит, фарингит). В группе сравнения с подобными жалобами было 12 (18,4%;  $p=0,0115$ ) детей. Все дети получали местное лечение, длительность заболевания составляла менее 5 дней, отклонения в состоянии здоровья носили незначительный

характер и не учитывались нами в структуре заболеваемости ОРВИ.

В 1-й (иммунизированной) группе заболевания органов дыхания с гипертермией были зафиксированы в 92 (23,9%) случаях (табл. 4), в том числе 25 (6,5%) детям потребовалось проведение антибактериальной терапии. В связи с тяжестью состояния 15 (3,9%) пациентов были госпитализированы, из них 2 (0,5%) — в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Основным фактором, способствующим заболеваниям, была бронхолегочная дисплазия (88% среди заболевших детей). При этом у 15 детей, по тяжести состояния находившихся на лечении в стационаре, наблюдалось сочетание бронхолегочной дисплазии с другими заболеваниями: у 6 (40%) — врожденные пороки сердца, у 4 (27%) — дефицит массы и гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, у 2 (13%) — осложненная ретинопатия, требовавшая неоднократного оперативного лечения с применением ингаляционного наркоза, и у 3 (20%) — вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Средняя длительность ОРВИ у иммунизированных детей составила  $9 \pm 2$  дня, пневмонии —  $18 \pm 3$  дня. Бронхиальная обструкция полностью была купирована в среднем через  $21 \pm 4$  дня после начала терапии. Летальные исходы не зарегистрированы. Всем детям из 1-й группы выполняли тест на респираторно-синцитиальный вирус, который в 100% случаев имел отрицательный результат.

**Таблица 4. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций с гипертермией у детей, получающих иммунизацию против респираторно-синцитиального вируса, и у детей из группы сравнения**

**Table 4. Features of the course of acute respiratory viral infections with hyperthermia in children receiving immunization against RSV and in children from the comparison group**

Течение заболевания	1-я группа (иммунизированные паливизумабом, $n=385$ )	2-я группа (сравнения, $n=65$ )	$p$
Всего заболевших	92 (23,9%)	30 (46%)	0,0002
ОРВИ (среднетяжелая форма течения)	39 (10%)	14 (21,5%)	0,0078
Наличие бронхообструкции с необходимостью ингаляционной терапии	30 (8%)	8 (12,3%)	0,2539
Пневмония	23 (6%)	8 (12,3%)	0,0646
Антибактериальная терапия	25 (6,5%)	11 (16,9%)	0,0045
Госпитализация	15 (3,9%)	7 (10,8%)	0,0175
в том числе в ОРИТ	2 (0,5%)	3 (4,6%)	0,0034
Число детей с ВПС	15 (16,3%)	2 (3%)	0,0090
из числа ВПС в исходной группе	22,3%	100%	0,0000
Число детей с БЛД	81 (88%)	21 (32%)	0,0000
из числа БЛД в исходной группе	30,5%	46,7%	0,0403
Число случаев диагностированной РСВ-инфекции	0	3 (4,6%)	0,0000

**Примечание.** Сочетание ВПС с БЛД отмечалось в 71% случаев в 1-й группе и в 100% случаев во 2-й группе. Жирным шрифтом выделены показатели, достоверно различающиеся между группами. ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца; РСВ — респираторно-синцитиальный вирус.

**Заболеваемость в группе сравнения.** В группе сравнения заболевания органов дыхания с гипертермией были зафиксированы в 30 (46%) случаях ( $p=0,0002$ ), в том числе с необходимостью проведения антибактериальной терапии у 11 (17%) детей ( $p=0,0045$ ). В связи с тяжестью заболевания госпитализированы 7 (10,8%) пациентов ( $p=0,0175$ ), из них 3 (4,6%) — в отделение реанимации и интенсивной терапии ( $p=0,0034$ ). Среди возможных факторов, способствующих заболеваниям в данной группе, можно выделить бронхолегочную дисплазию, которая была отмечена у 21 (32%) ребенка, при этом среди госпитализированных детей бронхолегочная дисплазия сочеталась в 1 (3,3%) случае с внутрижелудочковым кровоизлиянием III степени с постгеморрагической вентрикуломегалией, в 2 (6,6%) случаях — с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, в 1 (3,3%) случае — с дакриоциститом на фоне непроходимости носослезного канала.

Длительность заболевания во 2-й группе практически не отличалась от таковой в 1-й группе — для ОРВИ она составила  $10 \pm 2$  дня, для пневмонии —  $18 \pm 3$  дня. Бронхиальная обструкция была купирована в среднем через  $23 \pm 4$  дня после начала терапии.

Тест на респираторно-синцитиальный вирус, выполненный 7 детям с тяжелым течением заболевания, имел положительный результат в 3 случаях. Летальных исходов, связанных с респираторно-синцитиальным вирусом, ни в одной группе не зарегистрировано.

## Обсуждение

Поражение органов дыхания у новорожденных и грудных детей в большинстве своем имеет вирусную этиологию, в том числе обусловленную респираторно-синцитиальным вирусом. У глубоко недоношенных детей он быстро приводит к клинической картине бронхоолита с катаральными явлениями, субфебрилитетом, цианозом, развитием дыхательной недостаточности, определяющей тяжесть состояния [6]. В большинстве случаев заболевание осложняется бактериальной суперинфекцией, проявляющейся пневмонией, инфекцией мочевыводящих путей, пиелонефритом. Общая продолжительность болезни в среднем колеблется от 5 до 36 дней [6], значительно нагружая соответствующие педиатрические службы.

Госпитализации при данной инфекции связаны как с бронхоолитами, так и с пневмониями и бронхитами с астматическим компонентом. Такие больные, по сравнению с пациентами без вируса, на протяжении более длительных сроков пребывают в больнице, около 17% из них нуждаются в интенсивной терапии, кислородной поддержке и до 8% — в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [7]. Стоимость лечения, рассчитанная для зарубежных клиник, колеблется в широких пре-

делах и обратно зависит от гестационного возраста пациентов. При этом для недоношенных менее 29 нед гестации стоимость оказания помощи по сравнению с доношенными детьми возрастает в 4–9 раз [8, 9]. Более того, в течение последующих 2 лет страховая помощь в связи с различными легочными проблемами у детей, перенесших респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, оказывается в среднем на 22 081 доллар США больше, чем в контрольных группах. Подобные экономические последствия обосновывают интенсивные мероприятия, направленные на снижение заболеваемости. В настоящее время из 30 стран Евросоюза и Европейского экономического сообщества 27 имеют службы наблюдения за респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией [10].

Так как возможности лечения этой инфекции ограничены, и терапия в значительной степени является симптоматической, на первый план выходят мероприятия по предупреждению заболевания. Для профилактики тяжелых форм инфекции используется паливизумаб — препарат, блокирующий проникновение вируса в клетку и дальнейшее его распространение [11]. Полученный генно-инженерным путем, препарат не несет риска заражения и широко применяется во многих странах. К примеру, по данным германского регистра Synagis™ Registry, за 8 лет паливизумаб использован у 12 729 детей, 78,4% которых были недоношенными [7].

Низкая масса тела при рождении коррелирует с биологической незрелостью новорожденных и влечет за собой ряд особенностей их последующего развития. Выхаживание недоношенных с экстремально низкой массой тела — это высокотехнологичный, дорогостоящий метод лечения. Однако и в последующем у детей наблюдаются такие проблемы, как ретинопатия, поражение ЦНС, гидроцефалия, частые респираторные инфекции, астматический бронхит. Одним из важнейших осложнений является бронхолегочная дисплазия (15–38%); при этом тяжесть возникающего заболевания и бронхоолитов обратно пропорциональна массе тела при рождении [6, 12]. Почти 10% детей, родившихся с очень низкой массой тела и 17,7% с экстремально низкой массой тела, становятся инвалидами. Ввиду высокого риска последствий респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у данных пациентов оценка пассивной иммунизации у них представляет особый интерес. При этом необходимо получить ответы на два основных вопроса: о безопасности использования паливизумаба у детей с низкой массой тела при рождении и эффективности этого препарата.

**Переносимость и эффективность иммунизации.** Как было показано в ряде исследований, у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела наблюдается значительная функциональная незрелость иммунитета, которая сохраняется

и к постконцептуальному возрасту 38–40 нед [13, 14]. В связи с этим оценка результатов иммунизации паливизумабом в указанной группе пациентов особенно необходима.

Наши результаты показали, что иммунизация хорошо переносится детьми с низкой массой тела при рождении. Нежелательные явления составляли не более 8,3% в виде легких катаральных явлений и 0,8% — в виде местных реакций. Несмотря на то что в основной группе младенцев с экстремально низкой массой тела было больше, чем в группе сравнения ( $p=0,0000$ ), т.е. исходные риски были более выражены, это обстоятельство не препятствовало проведению профилактики, а последующее развитие детей протекало более благоприятно, чем в группе сравнения.

Основным результатом иммунизации явилась более низкая заболеваемость органов дыхания ( $p=0,0002$ ), в том числе среднетяжелыми формами ОРВИ ( $p=0,0078$ ). Заболеваемость пневмониями формально не отличалась от таковой в группе сравнения по уровню достоверности ( $p=0,0646$ ), однако по абсолютной частоте была в 2 раза ниже. Ни в одном случае причиной недугов, в отличие от группы сравнения, не явился респираторно-синцитиальный вирус. По сравнению с неиммунизированными детьми отмечалось также более легкое течение заболеваний, выразившееся в достоверно меньшем числе госпитализаций ( $p=0,0175$ ), в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии ( $p=0,0034$ ) и необходимости в антибактериальной терапии ( $p=0,0045$ ).

**Влияние иммунизации на заболеваемость при бронхолегочной дисплазии.** По данным литературы, бронхолегочная дисплазия — основной фактор риска госпитализации из-за респираторно-синцитиального вируса (отношение шансов 2,2–7,2); при этом заболевании требуются более длительное пребывание в отделении реанимации, кислородная поддержка и ИВЛ [15]. В наших наблюдениях число детей с бронхолегочной дисплазией, заболевших после иммунизации, составляло 4,0% от всех, изначально страдавших данной патологией. В основном в эту подгруппу попали дети с бронхолегочной дисплазией, которые имели исходное значительное и персистирующее поражение легких, особенно при наличии других патологий. Это относилось к детям, имевшим бронхолегочную дисплазию с отягощающими факторами (32,6%) в виде сочетания с пороками сердца, выраженным дефицитом массы и различными оперативными вмешательствами. Данная проблема существовала и в группе сравнения, в которой число подобных детей существенно не отличалось (16,7% наблюдений;  $p=0,1555$ ).

**Влияние иммунизации на заболеваемость при врожденных пороках сердца.** Врожденные пороки сердца, особенно цианотические, способствуют заболеванию

респираторно-вирусными инфекциями и ухудшают их течение из-за нарушений гемодинамики, затрагивающих легкие [16]. При респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных пороки сердца являются важнейшим фактором риска (22,6% среди заболевших) после хронических заболеваний и аномалий дыхательных путей [17]. Помимо легочных инфекций описаны случаи прямого влияния респираторно-синцитиального вируса на миокард с развитием различных нарушений ритма [18]. Данная тенденция существует как в возрасте до 1 года, так и в последующий год, повышая стоимость лечения в 2,4–2,8 раза [19, 20]. В наших наблюдениях имелись врожденные пороки сердца только со сбросом крови слева направо в отсутствие гипоксемии, однако и среди них число заболевших тяжелыми ОРВИ было значительным — 22,3%. Тем не менее ни у кого после иммунизации не выявлена респираторно-синцитиальная вирусная инфекция и никому не потребовалась интенсивная терапия. Таким образом, паливизумаб позволяет провести успешную профилактику активации вируса, однако, по-видимому, общий иммунитет на фоне врожденного порока сердца повышает незначительно.

Возможности влиять на эпидемиологию респираторно-синцитиальной вирусной инфекции продолжают изучаться в различных группах детей, особенно новорожденных. Наши наблюдения показывают, что стандартные меры профилактики заболевания могут успешно применяться и у детей с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении.

## Выводы

1. Пациенты, родившиеся с очень низкой или экстремально низкой массой тела, благоприятно переносят иммунизацию паливизумабом с небольшим количеством нежелательных реакций.
2. В иммунизированной группе респираторно-синцитиальный вирус не участвует в возникновении заболеваний дыхательных путей. В то же время этот вирус выявляется у 50% детей без иммунизации и с тяжелым течением заболевания.
3. Заболевания органов дыхания другой этиологии после иммунизации против респираторно-синцитиального вируса возникают достоверно реже, протекают в более легкой форме, при которой реже требуются госпитализация и антибактериальная терапия, в том числе у пациентов с врожденными пороками сердца.
4. Факторами риска повторных заболеваний и обострений служат бронхолегочная дисплазия с коморбидными состояниями.
5. Детям с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении необходимо и возможно проведение пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, начиная со второго этапа выхаживания.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Яковлева И.Н., Дегтярева Е.А., Бокерия Е.Л. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы. Педиатрическая фармакология 2012; 9(3): 22–30. [Korsunsky A.A., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Yakovleva I.N., Degtyareva E.A., Bockeria E.L. et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children at risk of severe course: the first results of the Moscow program. *Pediatric pharmacology* 2012; 9 (3): 22–30. (in Russ.)]
2. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. Детские инфекции 2011; 10(2): 49–51. [Ovsyannikov D.Yu., Degtyareva E.A., Kuzmenko L.G. Risk groups for severe course of respiratory syncytial viral infection in children: modern prevention options. *Detskie infektsii* 2011; 10(2): 49–51 (in Russ.)]
3. Krilov L.R., Masaquel A.S., Weiner L.B., Smith D.M. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatrics* 2014; 14(1): 261. DOI: 10.1186/1471-2431-14-261
4. MacDonald N.E., Hall C.B., Suffin S.C., Alexson C., Harris P.J., Manning J.A. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307(7): 397–400. DOI: 10.1056/NEJM198208123070702
5. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5): 580–588. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070990
6. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 12(2): 67–80. [Krsheminskaya I.V., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Degtyareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in premature infants and predictors of its severe course. *Neonatology: novosti, mneniya, obucheniye* 2016; 12(2): 67–80. (in Russ.)]
7. Simon A., Gehrmann S., Wagenpfeil G., Wagenpfeil S. Use of Palivizumab in Germany – Report from the German Synagis<sup>TM</sup> Registry 2009 – 2016. *Klin Padiatr* 2018; 230(5): 263–269. DOI: 10.1055/a-0595-7771
8. McLaurin K.K., Farr A.M., Wade S.W., Diakun D.R., Stewart D.L. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol* 2016; 36(11): 990–996. DOI: 10.1038/jp.2016.113
9. Chirikov V.V., Simões E., Kuznik A., Kwon Y., Botteman M. Economic Burden Trajectories in Commercially Insured US Infants with Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis* 2020; 221(8): 1244–1255. DOI: 10.1093/infdis/jiz160
10. Mollers M., Barnadas C., Broberg E.K., Penttinen P., Teirlinck A.C., Fischer T.K.; European Influenza Surveillance Network. Current practices for respiratory syncytial virus surveillance across the EU/EEA Member States, 2017. *Euro Surveill* 2019; 24(40). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.40.1900157
11. Johnson S., Oliver C., Prince G.A., Hemming V.G., Pfarr D.S., Wang S.C. et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1215–1224. DOI: 10.1086/514115
12. Кривкина Н.Н., Ахмадеева Э.Н. Динамика показателей здоровья недоношенных детей в течение первых трех лет жизни. Практическая медицина 2013; 75(6): 147–150. [Kryvkina N.N., Ahmadeeva E.N. Dynamics of health indicators of premature babies during the first three years of life. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 75(6): 147–150. (in Russ.)]
13. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Газиева И.А. Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(5): 24–29. [Chistyakova G.N., Ustyanceva L.S., Remizova I.I., Lyapunov V.A., Gazieva I.A. Gender clinical and immunological features of children with extremely low birth weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(5): 24–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-24-29 (in Russ.)]
14. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ляпунов В.А., Ремизова И.И., Газиева И.А. Иммунологические особенности детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов, в динамике постнатального периода в зависимости от половой принадлежности. Проблемы репродукции 2016; 22(5): 159–163. [Chistyakova G.N., Ustyanceva L.S., Lyapunov V.A., Remizova I.I., Gazieva I.A. Immunological features of children born at the time of early preterm birth, in the dynamics of the postnatal period, depending on gender. *Problemy reproduksii* 2016; 22(5): 159–163 (in Russ.)]
15. Paes B., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Bont L., Checchia P.A., Simões E.A. et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect Dis Ther* 2016; 5(4): 453–471. DOI: 10.1007/s40121-016-0137-7
16. Chiu S.N., Shao P.L., Chen H.C., Lin M.T., Huang L.M., Kao F.Y. et al. Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Cyanotic Congenital Heart Disease in a Subtropical Area. *J Pediatr* 2016; 171: 25–30.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.029
17. Kang J.M., Lee J., Kim Y.K., Cho H.K., Park S.E., Kim K.H. et al. Pediatric intensive care unit admission due to respiratory syncytial virus: Retrospective multicenter study. *Pediatr Int* 2019; 61(7): 688–696. DOI: 10.1111/ped.13893
18. Karatza A.A., Kiaffas M., Rammos S. Complete heart block complicating the acute phase of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(10): E61–E63. DOI: 10.1002/ppul.23714
19. Li A., Wang D.Y., Lanctôt K.L., Mitchell I., Paes B.A.; CARESS Investigators. Comparing First- and Second-year Palivizumab Prophylaxis in Patients With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005–2015). *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(5): 445–450. DOI: 10.1097/INF.0000000000001357
20. Friedman D., Wong P.C. Risk of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in the First and Second Years of Life in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(6): 1311–1312. DOI: 10.1007/s00246-017-1634-5

Поступила: 31.05.20

Received on: 2020.05.31

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения

А.Н. Семячкина<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Воскобоева<sup>2</sup>, М.А. Данцева<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup><sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

## Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options

A.N. Semyachkina<sup>1</sup>, E.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, E.Yu. Voskoboeva<sup>2</sup>, M.A. Dantseva<sup>1</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>2</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia;<sup>2</sup>Bochkov Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russia

Статья посвящена редкому (орфанному) заболеванию из группы лизосомных болезней накопления — альфа-маннозидозу, связанному с накоплением маннозосодержащих олигосахаридов в тканях и клетках организма. Анализируются данные литературы и предложения Международной рабочей группы по диагностике альфа-маннозидоза. Представлены результаты обследования 15 больных с альфа-маннозидозом в возрасте от 1 года до 12 лет. Диагноз установлен на основании совокупности фенотипических признаков и крайне низкой активности лизосомального фермента альфа-маннозидазы в лимфоцитах периферической крови. У 14 пробандов проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза. Установлено, что для всех наблюдавшихся нами больных был типичен гурлер-подобный фенотип, более легкий, чем при синдроме Гурлер. По тяжести заболевания дети были разделены на 2 группы: тяжелая (1 ребенок) и среднетяжелая (14 детей) формы. Болезнь имела прогрессивное течение.

Разработанная и зарегистрированная в странах Европы ферментозаместительная терапия препаратом велманаза альфа (рекомбинантная альфа-маннозидаза человека), в России, к сожалению, пока не применяется из-за отсутствия регистрации. Ранняя диагностика и раннее начало заместительной ферментной терапии — наилучший способ максимально ограничить прогрессирование заболевания, а эффективное медико-генетическое консультирование способствует его профилактике.

**Ключевые слова:** дети, редкие (орфанные) болезни, лизосомные болезни накопления, альфа-маннозидоз, клинические проявления, ген *MAN2B1*, заместительная ферментная терапия, велманаза альфа.

**Для цитирования:** Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Данцева М.А., Захарова Е.Ю. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 142–149. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149

The article is devoted to a rare (orphan) disease from the group of lysosomal storage diseases — alpha-mannosidosis, associated with the accumulation of mannose-containing oligosaccharides in the tissues and cells of the body. The authors analyze the literature data and proposals of the International working group for the diagnosis of alpha-mannosidosis. The article presents the examination results of 15 patients with alpha-mannosidosis aged from 1 to 12 years. The diagnosis was based on the combination of phenotypic traits and extremely low activity of the lysosomal enzyme of alpha-mannosidase in peripheral blood lymphocytes. The molecular genetic verification of the diagnosis was performed in 14 probands. The authors found that all the patients under observation had a typical Hurler-like phenotype, lighter than patients with Hurler syndrome. The children were divided into 2 groups according to the severity of the disease: severe (1 child) and moderate (14 children) forms. The disease had a progressive course.

The enzyme replacement therapy with velmanase alpha (recombinant human alpha-mannosidase), developed and registered in the European countries, is not used in Russia due to the absence of registration. Early diagnosis and early start of enzyme replacement therapy is the best way to limit the progression of the disease, and effective genetic counseling helps to prevent it.

**Key words:** children, rare (orphan) diseases, lysosomal storage diseases, alpha-mannosidosis, clinical manifestations, *MAN2B1* gene, enzyme replacement therapy, velmanase alpha.

**For citation:** Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voskoboeva E.Yu., Dantseva M.A., Zakharova E.Yu. Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 142–149 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149

**Б**ольшая группа лизосомных болезней накопления (более 50) привлекает внимание клиницистов в связи с наличием выраженного фенотипического

сходства отдельных заболеваний этой группы, затрудняющего постановку истинного диагноза, а также с разработкой и внедрением в практику патогенети-

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791  
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

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

Данцева Мария Александровна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского

клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воскобоева Елена Юрьевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-1713-5118

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лабораторией генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2503-2477 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

ческого лечения генно-инженерными ферментозамещающими препаратами. Число нозологических форм, для которых разработан этот вид лечения, с каждым годом возрастает. Следует подчеркнуть, что замещающая ферментная терапия строго специфична и наиболее эффективна при раннем начале лечения, когда у пациентов еще не успело проявиться поражение ЦНС, характерное для большинства болезней этой группы. Врачи практического здравоохранения в настоящее время все успешнее выявляют такие относительно частые и тяжелые лизосомные болезни накопления, как, например, различные типы мукополисахаридозов. В то же время диагностика более редких форм этой группы заболеваний в большинстве стран продолжает осуществляться в поздние сроки, когда изменения ведущих органов и систем организма становятся необратимыми. Разработка для таких болезней генно-инженерных методов лечения делает подобную ситуацию недопустимой.

Альфа-маннозидоз обусловлен дефицитом лизосомального фермента альфа-маннозидазы, которую кодирует ген *MAN2B1*, локализованный на коротком плече хромосомы 19 — 19p13.13. В гене *MAN2B1* в различных странах мира идентифицировано более 150 мутаций, ассоциированных с альфа-маннозидозом [3]. При этом четкой связи между гено- и фенотипом установить не удалось [4]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Формирование клинической симптоматики болезни связано с накоплением в тканях и клетках организма олигосахаридов, содержащих маннозу. Заболевание проявляется скелетными и лицевыми аномалиями, тугоухостью, снижением интеллекта и иммунодефицитом [5]. Клинические признаки, как правило, отсутствуют у новорожденных, но начинают проявляться уже в первые месяцы жизни ребенка и затем быстро прогрессируют.

Альфа-маннозидоз подразделяют на 3 клинических фенотипа: легкая, среднетяжелая и тяжелая формы болезни. Согласно данной классификации легким формам свойственна более поздняя манифестация и связанная с этим поздняя диагностика (как правило, после 10-летнего возраста), медленное прогрессирование клинических симптомов и более высокая (50 и более лет) продолжительность жизни. Диагностика среднетяжелых форм обычно осуществляется в дошкольном возрасте. Тяжелые формы заболевания могут заканчиваться внутриутробной гибелью плода или ранней детской смертностью вследствие прогрессирующего поражения ЦНС [1]. В ряде последних работ появились предложения рассматривать пробандов с альфа-маннозидозом как находящихся на определенном этапе прогрессирующего континуума клинической симптоматики [6].

Характерными симптомами альфа-маннозидоза большинство исследователей считают следующий комплекс проявлений: задержка психоречевого разви-

тия, нейросенсорная тугоухость, малые аномалии развития лицевого скелета (гурлер-подобный фенотип), короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, артериальная гипотония, двигательные и координаторные нарушения, рецидивирующие инфекции, обусловленные иммунодефицитом, острые психозы, поражение органа зрения (косоглазие) [6]. Показатели физического развития детей обычно находятся в пределах нормы, но у ряда пациентов отмечают большую длину тела. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга выявляют признаки задержки миелинизации и гидроцефалию [7].

Диагностика альфа-маннозидоза как в зарубежных странах, так и в России, состоит из последовательных этапов. Первый основывается на оценке фенотипических признаков пробанда, среди которых наиболее значим гурлер-подобный фенотип (более легкий, чем при синдроме Гурлера), включающий особенности лицевого скелета, короткую шею и длинные конечности. Отличием от синдрома Гурлера следует считать нормальные или даже высокие показатели физического развития ребенка, вальгусную установку коленных суставов, физиологическую амплитуду движений крупных и мелких суставов, отсутствие помутнения роговицы и, как правило, незначительную гепатоспленомегалию.

Следующий этап диагностики заболевания заключается в определении повышенного уровня маннозосодержащих олигосахаридов в моче и (реже) в сыворотке крови. Этот этап в настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом выполняется не всегда, что связано с разработкой и внедрением в практику более доступного и информативного метода определения активности лизосомального фермента альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови. При альфа-маннозидозе активность этого фермента достоверно снижается, что служит неоспоримым критерием для постановки диагноза.

Завершающий этап диагностики альфа-маннозидоза — выявление мутации в гене *MAN2B1*. Определение патогенной нуклеотидной замены в гене *MAN2B1* необходимо для окончательного подтверждения диагноза и проведения эффективного медико-генетического консультирования семьи пробанда.

Данные литературы свидетельствуют о поздней диагностике альфа-маннозидоза во всех странах мира, что, по мнению группы международных экспертов, обусловлено отсутствием признанного алгоритма для раннего выявления болезни. В связи с этим в декабре 2017 г. была создана международная рабочая группа в составе ученых из Франции, Польши, Дании, Италии, Испании и Германии [8]. В результате были сформулированы 2 предложения по алгоритму диагностики альфа-маннозидоза: для больных ≤ 10 лет и старше 10 лет (см. таблицу).

Как видно из представленной таблицы, значимость (ранги) симптомов различаются у больных двух



возрастных групп (младше 10 лет и старше 10 лет). Так, у пациентов младше 10 лет задержка речевого развития и тугоухость занимают два первых ранговых места, в то время как у лиц более старшего возраста наиболее весомым диагностическим признаком служит только тугоухость. Наряду с этим у больных старшей возрастной группы высокую диагностическую значимость имеют атаксия и психические расстройства, которые, по мнению экспертов, не обладают диагностической ценностью у больных младше 10 лет. В то же время такие признаки, как патология скелета и умственная отсталость почти равнозначны у пациентов двух возрастных групп.

Таким образом, международной рабочей группой разработаны диагностические алгоритмы и определены критерии диагностики альфа-маннозидоза у больных разного возраста. Основанием для предположения альфа-маннозидоза и назначения лабораторного обследования служит наличие у пациентов прежде всего следующих клинических признаков: тугоухость, задержка речевого развития у детей  $\leq 10$  лет, умственная отсталость, психические расстройства, прогрессирующие двигательные нарушения у детей старше 10 лет.

Обращает внимание, что такой важный признак, как повторные инфекции, согласно решению экспертов не имеет высокой диагностической ценности, так как встречается при всех болезнях накопления у пациентов с другими заболеваниями и поэтому не является характерным симптомом.

Были предприняты попытки внедрения способа лечения пациентов путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пока не получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности метода [9]. В то же время в специализированных центрах были достигнуты обнадеживающие результаты трансплантации [10].

В 2004 г. в эксперименте на животных моделях были продемонстрированы положительные результаты применения заместительной ферментной терапии альфа-маннозидоза. В январе 2018 г. после проведения клинических испытаний (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование) Агентством европейской медицины (European Medicines Agency, EMA) для лечения больных альфа-маннозидозом был одобрен препарат заместительной ферментной терапии — велманаз альфа (ламзид) [9, 11]. Велманаз альфа — рекомбинантная альфа-маннозидаза человека, идентичная по последовательности аминокислот природному ферменту. После введения в организм препарат поступает в клетки, замещая эндогенный фермент и уменьшая количество накопленных олигосахаридов. Велманаз альфа предназначена для лечения детей и взрослых с легкой и среднетяжелой формами альфа-маннозидоза, вводится внутривенно, медленно (в соответствии с разработанной схемой) 1 раз

Таблица. Распределение симптомов по значимости (рангам) у больных с альфа-маннозидозом  $\leq 10$  и  $> 10$  лет [8 (в модификации)]

Table. Distribution of symptoms by significance (ranks) in patients with alpha-mannosidosis  $\leq 10$  and  $> 10$  years [8 (in modification)]

Симптом и/или признак	Ранг	
	$\leq 10$ лет	$> 10$ лет
Задержка речевого развития	1	—
Задержка психического развития	3	—
Психические расстройства	—	3
Умственная отсталость		5
Тугоухость	2	1
Двигательные нарушения/гипермобильность суставов/деформации скелета	4	4
Особенность черт лица	5	—
Инфекции	5	—
Легкая гепатоспленомегалия	6	—
Грыжи	7	—
Атаксия	—	2

Примечание. Наивысший ранг соответствует единице.

в неделю в дозе 1 мг на 1 кг массы тела. В работах, посвященных отдаленным (не менее 4 лет) результатам заместительной ферментной терапии, констатируется улучшение двигательной активности детей, состояния мелкой моторики, функциональных и биохимических параметров, а также иммунологических показателей [12, 13]

В России, по данным Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, за истекшие 3 десятилетия ведущими медико-генетическими учреждениями страны суммарно накоплен опыт ведения более 50 больных с альфа-маннозидозом (в странах Европы эта цифра приближается к 60).

**Цель исследования:** анализ результатов клинического наблюдения за 15 детьми с альфа-маннозидозом, находившихся на обследовании в отделе клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

#### Характеристика детей и методы исследования

Возраст 15 больных альфа-маннозидозом колебался от 1 года до 12 лет; среди них было 9 мальчиков и 6 девочек, в том числе 2 пары сибсов (2 больных мальчика в одной семье и больные мальчик и девочка — в другой). В отделе клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева осуществлялось клиническое обследование пациентов с использованием клинических и обычных лабораторных методов.

В лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического науч-



ного центра им. академика Н.П. Бочкова выполнялись специализированные исследования: измерение активности лизосомального фермента альфа-маннозидазы в лейкоцитах периферической крови и молекулярно-генетический анализ гена *MAN2B1*.

Активность альфа-маннозидазы в гомогенате лейкоцитов определяли методом, описанным Л. Роенаги и соавт. [14]. Активность фермента альфа-маннозидазы в контрольной группе ( $n=30$ ) составляла 88,3–205,5 нмоль/мг/ч; у пациентов с альфа-маннозидозом — от 0,1 до 12,3 нмоль/мг/ч.

Для осуществления ДНК-анализа геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов с помощью набора реактивов DNA Prep100 (DIAtom™) по инструкции производителя. Скрининг на частую мутацию с.2248C>T (p.Arg750Trp) в гене *MAN2B1* проводили методом ПЦР\*–ПДРФ\*\*. После амплификации экзона 18 гена *MAN2B1* продукты амплификации обрабатывали с помощью фермента рестрикции MspI согласно инструкции производителя. У одного ребенка поиск нуклеотидных замен в гене *MAN2B1* был осуществлен с использованием панели «Заболевания соединительной ткани» с последующим применением метода прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов с альфа-маннозидозом были выявлены следующие характерные признаки болезни: задержка умственного и речевого развития, малые аномалии развития лицевого скелета (гурлер-подобный фенотип), короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, нейро-сенсорная тугоухость II–III степени. Обращало внимание отсутствие тугоподвижности крупных и мелких суставов. У 10 детей отмечена умеренная гепатоспленомегалия, у 5 — высокие гармоничные показатели физического развития (у 10 детей массо-ростовые параметры соответствовали средним возрастным), 7 больных страдали частыми респираторными заболеваниями, у 2 наблюдалось косоглазие.

У одного ребенка (девочка в возрасте 1 года) была диагностирована тяжелая форма заболевания. Клиническая симптоматика отличалась очень ранней манифестацией: в 1 год у девочки уже сформировались тяжелый гурлер-подобный фенотип, грубая задержка психомоторного развития (плохо держала голову, не сидела, не опиралась на ноги, не произносила звуки), нарушение органа зрения (помутнение роговицы) и слуха (нейро-сенсорная тугоухость III–IV степени), гепато- и спленомегалия. Активность фермента альфа-маннозидазы в лимфоцитах периферической крови приближалась к нулевым значениям (0,1 нМ/мг/ч; в контроле 88,3–205,5 нМ/мг/ч). ДНК-диагностику, к сожалению, провести не удалось.

\* Полимеразная цепная реакция.

\*\* Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов.

Ребенок умер в возрасте 14 мес от бронхолегочного заболевания.

У 14 детей болезнь носила среднетяжелый характер, о чем свидетельствовали сроки появления (3, 5 и 7 лет) основных клинических симптомов (формирование гурлер-подобного фенотипа, скелетных изменений, задержки психо-речевого развития, снижение слуха) и их относительно легкие проявления. У всех больных была сформирована фразовая речь, чаще короткими предложениями. Они были доступны общению, понимали и выполняли команды и, как правило, легко и охотно вступали в контакт. Ни у одного из наблюдавшихся детей не было замечено нарушения походки, психических расстройств, а активность лизосомального фермента альфа-маннозидазы была выше, чем у ребенка с тяжелой формой заболевания, и составляла от 5,2 до 12,3 нМ/мг/ч.

У 14 пациентов с альфа-маннозидозом был проведен скрининг на частую мутацию с.2248C>T (p.Arg750Trp) в экзоне 18 гена *MAN2B1*. У 11 больных данная мутация была обнаружена в гомозиготном состоянии, у 2 — в гетерозиготном. Только 1 ребенок был носителем другой нуклеотидной замены (с.1182T>G, p.Ser394Arg) в экзоне 9 гена *MAN2B1* в гомозиготном состоянии. Полученные нами результаты молекулярно-генетических исследований соответствуют данным литературы, согласно которым точковая мутация с.2248C>T (p.Arg750Trp) составляет 27% патологических аллелей среди европейских пациентов с альфа-маннозидозом [15]. Из 14 молекулярно-генетически обследованных российских больных 13 имели русское происхождение и являлись носителями частой мутации с.2248C>T (p.Arg750Trp), преимущественно в гомозиготном состоянии (11 из 13 больных). Ребенок 4 лет с мутацией с.1182T>G (p.Ser394Arg) в гомозиготном состоянии в экзоне 9 был аварцем, выходцем из Республики Дагестан. Родители мальчика состояли в кровном родстве.

Длительное катамнестическое наблюдение было осуществлено за двумя больными этой группы. У первой пациентки (женщина 24 лет) с 19-летнего возраста была выявлена атаксия; по поводу острых психозов, не поддающихся коррекции в домашних условиях, она была дважды госпитализирована в психиатрическую больницу. У второго пациента (мужчина 27 лет) нарушения походки, утомляемость, частые падения появились с 18 лет, вскоре из-за невозможности самостоятельной ходьбы ему пришлось воспользоваться инвалидной коляской. Родители этого пациента обратили внимание на изменение характера сына: появились раздражительность, быстрая смена настроения и приступы агрессии.

Таким образом, наблюдение за больными с альфа-маннозидозом демонстрирует прогрессивное течение болезни, что, на наш взгляд, свидетельствует о правильном предложении исследователями рассматривать

пробандов с альфа-маннозидозом как находящихся на определенном этапе прогрессирующего континуума симптомов [6]. Несомненно, требуются дальнейший углубленный анализ и интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни девочки с семейным случаем альфа-маннозидоза.

**Клиническое наблюдение.** Девочка Д., 11,5 года, находится под наблюдением с 3 лет 4 мес, когда нами впервые на основании клинико-биохимических и молекулярно-генетических данных был установлен диагноз альфа-маннозидоза. При первом поступлении в клинику родители предъявляли жалобы на задержку психо-речевого развития девочки, снижение слуха, быструю утомляемость и частые головные боли.

При анализе родословной установлено, что брак не родственник, оба родителя курящие, страдают гипертонической болезнью. К моменту рождения ребенка матери девочки 35 лет; отцу — 44 года. Ребенок от четвертой беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась рождением сына, которому в настоящее время 27 лет. Со слов матери, у него имеются такие же, как у сестры, признаки болезни: снижение интеллекта и слуха, нарушение походки, быстрая смена настроения, иногда переходящая в агрессию. С возрастом больного его состояние постепенно ухудшалось из-за нарастающих симптомов слабости и атаксии, ограничивалась возможность его самостоятельного передвижения, в связи с чем он с 17 лет стал пользоваться инвалидной коляской и в настоящее время имеет инвалидность II группы. Биохимическое и молекулярно-генетическое обследование больному не проводилось.

Вторая и третья беременности у женщины закончились медицинскими абортми. Четвертая — настоящая, протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, отрицательного резус-фактора (антитела не определяли). Роды срочные, в головном предлежании. Масса тела ребенка при рождении 2860 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Выписана домой на 4-е сутки с диагнозом: задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Раннее моторное развитие соответствовало возрасту: голову стала держать с 2 мес, сидеть с 7 мес, ходить с 12 мес, первые слова произносить с 10 мес. Зубы появились в 6 мес. Однако задержка в нервно-психическом развитии ребенка стала проявляться очень рано: уже с 1-го месяца девочка состояла на учете у невропатолога по поводу перинатальной энцефалопатии, синдрома пирамидной недостаточности. После 1 года длительно сохранялась неуверенная походка; в речи появлялось мало новых слов. С 1 года 7 мес наблюдалась логопедом по поводу задержки речевого развития.

С 3 лет 2 мес стала впервые жаловаться на головные боли, локализованные в области лба, чаще

по утрам (ребенок плакал, держась руками за голову). При осмотре в связи с этим офтальмологом у девочки констатированы ангиопатия сетчатки и застой дисков зрительных нервов обоих глаз. Была назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой диагностированы аномалия Арнольда–Киари, вторичный краниосиностоз. Причина формирования клинического симптомокомплекса у ребенка для врачей оставалась неясной и для уточнения диагноза девочка была направлена в отделение клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

При осмотре в генетическом стационаре в возрасте 3 лет 4 мес показатели физического развития ребенка были средними, гармоничными. Внешний вид девочки соответствовал легкой форме гурлер-подобного фенотипа (см. рисунок, а): гипертелоризм глаз, запавшее переносье, полные губы, короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, что в сочетании с тугоухостью и задержкой психоречевого развития свойственно редкой форме лизосомной болезни накопления — альфа-маннозидозу. Биохимический и молекулярно-генетический анализы крови, выполненные в лаборатории Медико-генетического научного центра, подтвердили правильность нашего предположения. Активность фермента альфа-маннозидазы в лимфоцитах периферической крови составляла 11,7 нМ/мг/ч (при норме 88,3–205,5 нМ/мг/ч); в экзоне 18 гена *MAN2B1* выявлена нуклеотидная замена — с.2248C>T (p.Arg750Trp) в гомозиготном состоянии. Таким образом, был установлен диагноз альфа-маннозидоза.

При обследовании ребенка осуществлялась дифференциальная диагностика с фенотипически сходными заболеваниями. Наличие гурлер-подобного фенотипа, задержка психоречевого развития и нейросенсорная тугоухость II степени обуславливали необходимость исключения других лизосомных болезней накопления в первую очередь различных типов мукополисахаридозов. Нормальные показатели почечной экскреции гликозаминогликанов и физиологические значения активности лизосомных гидролаз в сухих пятнах крови, избирательно сниженных при соответствующих типах мукополисахаридозов, дали основание отвергнуть указанные заболевания.

Гурлер-подобный фенотип, снижение интеллекта и тугоухость типичны также для другой группы болезней накопления — муколипидозов II и III типов. Отсутствие у девочки характерных для муколипидозов крайне высоких значений ряда лизосомных гидролаз в плазме и сухих пятнах крови исключали и эту патологию у пробанда.

После курса комплексной терапии ребенок был выписан домой с подробными рекомендациями специалистов по дальнейшему ведению. В возрасте 8 лет девочка получила оперативное лечение по поводу

аномалии Арнольда—Киари. Инфекционными заболеваниями болела редко.

Очередное обследование ребенка в стационаре проведено в возрасте 11,5 лет, предъявлялись жалобы на повышенную утомляемость, боли в нижних конечностях при физической нагрузке, нарушение слуха и головные боли. Состояние девочки расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были дисгармоничными: масса тела выше средних значений (38,5 кг) и соответствовала 75–90-му перцентилю; длина тела была средней — 142,5 см (50–75-й перцентиль).

Обращали внимание следующие фенотипические особенности ребенка (см. рисунок, б): брахицефалическая форма черепа, плоское лицо, эпикант, маленький вздернутый нос, редкие брови с неравномерным ростом, полные губы, короткая шея, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника I степени, длинные конечности, вальгусная установка коленных суставов, плоско-вальгусная установка стоп. Определялась нейросенсорная тугоухость II–III степени (коррекция слуховыми аппаратами). Интеллект умеренно снижен; речь фразовая, короткими предложениями.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило умеренную синусовую аритмию. По данным эхокардиографии обнаружены дисфункция митрального клапана, умеренная дилатация левого желудочка. При ультразвуковом сканировании органов брюшной полости и почек отмечено умерен-

ное увеличение размеров печени и селезенки, наличие мелкого кальцината в паренхиме левой почки.

По данным МРТ головного мозга обнаружены утолщение костей свода черепа по всей поверхности до 14 мм; отсутствие формирования основной и лобной пазух и дифференцировки черепных швов; наличие мелких ликворных кист диаметром менее 5 мм в базальных ганглиях и теменной доле справа; перивентрикулярные участки повышения МР-сигнала у передних и задних рогов боковых желудочков, вероятно, гипоксически-ишемического характера; опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие на 8 мм ниже линии Чемберлена (аномалия Арнольда—Киари); сужение субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности (признаки краниостеноза). В результате рентгенологического исследования костной системы выявлено отставание костного возраста от паспортного на 2 года.

Окулистом была диагностирована гиперметропия слабой степени обоих глаз. Осмотр сурдолога подтвердил наличие двусторонней нейросенсорной тугоухости II степени.

Клинические анализы крови свидетельствовали о небольшой железодефицитной анемии (гемоглобин 100 г/л, при норме 115–160 г/л). В клинических анализах мочи отклонений от нормы не обнаружено. При биохимическом исследовании установлено небольшое снижение уровня сывороточного железа — 3,3 мкмоль/л (норма 6,6–28,3 мкмоль/л), тенден-



Рисунок. Девочка с альфа-маннозидозом в возрасте 3,5 года (а) и 11,5 года (б).

На публикацию фото получено согласие матери ребенка.

Figure. A girl with alpha-mannosidosis at the age of 3.5 years (a) and 11.5 years (b).

To publish a photo the consent of the child's mother was obtained.

цияк гипогаммаглобулинемии (17,2 г/л, при норме 17–38 г/л); повышение активности паратгормона до 204 пг/мл (при норме 16,0–62,0 пг/мл) и щелочной фосфатазы (405 МЕ/л, при норме 51–332 МЕ/л) в сыворотке крови. В биохимическом анализе мочи зарегистрировано повышение индекса фосфор/креатинин до 3,5 (при норме до 3,2). Повышение данного индекса и выявление кальцината в паренхиме левой почки позволило нефрологу диагностировать у ребенка I стадию хронической болезни почек. По мнению специалиста, это поражение почек носит вторичный характер и обусловлено основным заболеванием — альфа-маннозидозом.

В клинике девочка получала медикаментозные препараты, направленные на улучшение сердечно-сосудистой деятельности, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и органов слуха. Выдано заключение консилиума о необходимости получения по жизненным показаниям патогенетической заместительной ферментной терапии препаратом велманаз альфа, который в настоящее время применяется в Европе и готовится к регистрации в Российской Федерации.

Семье проведено медико-генетическое консультирование. Для подтверждения наличия альфа-маннозидоза у брата девочки запланировано его молекулярно-генетическое обследование.

## Заключение

Таким образом, как показал опыт наблюдения за больными детьми с альфа-маннозидозом в нашей клинике и данные зарубежных клиницистов, так-

тика ведения пациентов должна включать возможное купирование клинических симптомов болезни, профилактику ее осложнений и способствовать улучшению качества жизни пациентов. Для предупреждения осложнений, обусловленных иммунодефицитом, рекомендовано проведение обязательной плановой вакцинации против детских и сезонных вирусных инфекций. Для больных старше 18 лет актуальными становятся использование инвалидных кресел, проведение ортопедических вмешательств и шунтирования при наличии гидроцефалии, а также наблюдение психиатров и психоневрологов. Для всех пациентов крайне важны образовательные мероприятия, раннее развитие адекватных социальных навыков, занятия с логопедом, обучение языку глухонемых при тяжелой тугоухости.

К сожалению, в отсутствие патогенетической терапии прогноз для больных остается неблагоприятным: на протяжении десятилетий происходит неуклонное прогрессирование когнитивных, нейромышечных и скелетных нарушений, приковывающих большинство пациентов к инвалидному креслу. При этом продолжительность их жизни остается достаточно высокой, как правило, более 50 лет.

В настоящее время отсутствие регистрации ферментозаместительного препарата велманаз альфа в Российской Федерации существенно затрудняет возможность его своевременного использования в нашей стране, в то время как ранняя диагностика и патогенетическое лечение — оптимальный способ для предупреждения или обеспечения минимального прогрессирования симптомов заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Malm D., Nilsson O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 21. DOI: 10.1186/1750-1172-3-21
2. Menendez-Sainz C., Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Pena-Sanchez M., Giugliani R. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res* 2012; 11(3): 2352–2359. DOI: 10.4238/2012.August.13.9
3. HGMD® Professional, 2015. <https://www.portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=MAN2B1>.
4. Borgwardt L., Stensland H.M., Olsen K.J., Wibrand F., Klenow H.B., Beck M. et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localization. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 70. DOI: 10.1186/s13023-015-0286-x
5. Borgwardt L., Lund A.M., Dali C.I. Alpha-mannosidosis — a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl. 1): 185–191.
6. Beck M., Olsen K.J., Wraith J.E., Zeman J., Michalski J.C., Saftig P. et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 88. DOI: 10.1186/1750-1172-8-88
7. Borgwardt L., Danielsen E.R., Thomsen C., Mansson J.E., Taouatas N., Thuesen A.M. et al. Alpha-mannosidosis: characterization of CNS pathology and correlation between CNS pathology and cognitive function. *Clin Genet* 2016; 89 (2016) 489–494. DOI: 10.1111/cge.12642
8. Guffon N., Tylki-Szymanska A., Borgwardt L., Lund A.M., Gil-Campos M., Parini R., Hennermann J.B. Recognition of Alpha-Mannosidosis in Paediatric and Adult Patients: Presentation of a Diagnostic Algorithm From an International Working Group. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4) 470–474. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
9. Ceccarini M.R., Codini M., Conte C., Patria F., Cataldi S., Bertelli M. et al. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1500. DOI: 10.3390/ijms19051500
10. Mynarek M., Tolar J., Albert M.H., Escobar M.L., Boelens J.J., Cowan M.J. et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 352–359. DOI: 10.1038/bmt.2011.99
11. Borgwardt L., Guffon N., Amraoui Y., Dali C.I., De Meirleir L., Gil-Campos M. et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inher Metab Dis* 2018; 41(6): 1215–1223. DOI: 10.1007/s10545-018-0185-0
12. Lund A.M., Borgwardt L., Cattaneo F., Ardigo D., Geraci S., Gil-Campos M. et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher*



Metab Dis 2018; 41(6): 1225–1233. DOI: 10.1007/s10545-018-0175-2

13. Phillips D., Hennermann J.B., Tylki-Szymanska A., Borgwardt L., Gil-Campos M., Guffon N. et al. Use of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) to Assess Efficacy of Velmanase Alfa as Enzyme Therapy for Alpha-Mannosidosis. Mol Genet Metab Rep 2020; 23: 100586. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100586

14. Poenaru L., Girard S., Thepot F., Madelenat P., Huraux-Rendu C., Vinet M.-C., Dreyfus J.-C. Antenatal diagnosis in three pregnancies at risk for mannosidosis. Clin Genet 1979; 16: 428–432.

15. Malm D., Nilssen O. Alpha-Mannosidosis. In: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K. Stephens, A. Amemiya (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020 [updated 2020 May 18]. <https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/>

Поступила: 25.02.20

Received on: 2020.02.25

*Источник финансирования:*

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

*Source of financing:*

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

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1

С.В. Бельмер<sup>1</sup>, Г.В. Волинец<sup>2</sup>, А.В. Горелов<sup>3</sup>, М.М. Гурова<sup>4,5</sup>, А.А. Звягин<sup>6</sup>, Е.А. Корниенко<sup>4</sup>, В.П. Новикова<sup>4</sup>, Д.В. Печуров<sup>7</sup>, В.Ф. Приворотский<sup>4</sup>, А.А. Тяжева<sup>7</sup>, Р.А. Файзуллина<sup>8</sup>, А.И. Хавкин<sup>2</sup>, С.И. Эрдес<sup>9</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минздрава России, Белгород, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>9</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», Москва, Россия

## Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1

S.V. Belmer<sup>1</sup>, G.V. Volynets<sup>2</sup>, A.V. Gorelov<sup>3</sup>, M.M. Gurova<sup>4,5</sup>, A.A. Zvyagin<sup>6</sup>, E.A. Kornienko<sup>4</sup>, V.P. Novikova<sup>4</sup>, D.V. Pechkurov<sup>7</sup>, V.F. Privorotskiy<sup>4</sup>, A.A. Tyazheva<sup>7</sup>, R.A. Faizullina<sup>8</sup>, A.I. Khavkin<sup>2</sup>, S.I. Erdes<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>6</sup>Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia;

<sup>7</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>8</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>9</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей подготовлены группой экспертов, ведущих отечественных специалистов в области детской гастроэнтерологии, которые обобщили зарубежные рекомендации и отечественный опыт, предложив тактику действий педиатра в условиях повседневной практики. В первом разделе рекомендаций обсуждаются современные воззрения на функциональные нарушения органов пищеварения, механизмы их развития и терминологию. Рассматриваются биопсихосоциальная модель их формирования, а также обновленная классификация, основанная на подходах, заложенных в Римских критериях IV, с учетом отечественных воззрений и опыта. В статье рассмотрены критерии диагностики и принципы лечения функциональных нарушений органов пищеварения у детей первых месяцев жизни (младенческие колики, младенческие срыгивания, младенческая дисхезия), а также синдром циклической рвоты. Во всех случаях приводятся определение, классификация (если таковая разработана), указываются коды МКБ-10, предлагается план обследования и лечения на различных уровнях системы здравоохранения, а также отдельно приводятся показания к госпитализации детей.

**Ключевые слова:** дети, функциональные расстройства, срыгивания, колики, гастроэзофагеальный рефлюкс, функциональная диспепсия, функциональная абдоминальная боль, синдром раздраженного кишечника, билиарная дисфункция, функциональный запор.

**Для цитирования:** Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Печуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 150–161. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161

A group of leading experts in the field of pediatric gastroenterology prepared clinical recommendations for the diagnosis and treatment of functional digestive disorders (FDD) in children; they have summarized international recommendations and domestic experience and suggested the tactics for a pediatrician in everyday practice. The first part of the recommendations discusses modern views on functional digestive disorders, their development mechanisms and terminology. The article considers the biopsychosocial model of functional digestive disorders, as well as an updated classification based on the Rome criteria IV, including domestic views and experience. The article discusses the diagnostic criteria and principles of treatment of functional digestive disorders in infants

(infant colic, infant regurgitation, infant dyshesis), as well as cyclic vomiting syndrome. In all cases the authors provide a definition, classification (if it is developed), ICD-10 codes, an examination and treatment plan at various levels of the healthcare system, and indications for hospitalization of the children.

**Key words:** children, functional disorders, regurgitations, colic, gastroesophageal reflux, functional dyspepsia, functional abdominal pain, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, functional constipation.

**For citation:** Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A., Faizullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65(4): 150–161 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161

## Введение

Представленные Клинические рекомендации «Функциональные расстройства органов пищеварения» разработаны на основе подготовленных экспертами Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) Римских критериев IV в 2016 г., однако они были существенно переработаны с учетом особенностей отечественного здравоохранения, лекарственного обеспечения, национальных традиций медицинской науки и практики. В частности, действующая в России возрастная периодизация предполагает выделение младенческого (до 1 года) и раннего (1–3 лет) возраста; для первого характерны такие функциональные расстройства органов пищеварения, как младенческие срыгивания, колика, дисхезия, которые не встречаются у детей старше года. В Римских критериях предлагается выделять возрастную диапозон 0–4 года, который объединяет три периода отечественной возрастной периодизации.

Такая форма функциональных расстройств органов пищеварения, как билиарные дисфункции, не включена в педиатрические разделы Римских критериев (2016), хотя в многолетних традициях оте-

чественной педиатрии принято выделять функциональные расстройства билиарного тракта, протекающие с абдоминальной болью. В возрастную группу 1–3 года нами включена такая форма функциональных расстройств органов пищеварения, как функциональная абдоминальная боль, так как нельзя отрицать наличие более функциональной природы в этой возрастной группе, хотя в Римских критериях эта форма у детей до 4 лет не предусмотрена.

Еще одной веской причиной создания российской версии рекомендаций являются национальные особенности регистрации, показаний и противопоказаний к лекарственным средствам. Ряд рекомендуемых Римскими критериями препаратов не зарегистрирован для применения в России, ряд лекарственных средств имеет возрастные ограничения к применению. Существуют различия и в возможностях инструментальной и лабораторной диагностики.

## Определение

Функциональные расстройства органов пищеварения – это комплекс постоянных или повторяющихся симптомов, свойственных определенному возрасту,

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Бельмер Сергей Викторович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1228-443X  
e-mail: belmersv@mail.ru

117513 Москва, Островитянова, д. 1

Вольнец Галина Васильевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ведущий специалист Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-5413-9599

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Горелов Александр Васильевич – д.м.н., чл.-кор. РАН, проф., рук. отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, проф. кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-9257-0171  
111123 Россия, Москва, ул. Новогиревская, д. 3 А

Гурова Маргарита Михайловна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, вед. науч. сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета  
Корниенко Елена Александровна – д.м.н., проф. кафедры детских болез-

ней им. И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Новикова Валерия Павловна – д.м.н., проф., зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Приворотский Валерий Феликсович – д.м.н., проф. кафедры детских болезней им. И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Звягин Александр Алексеевич – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Тяжева Алена Александровна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Файзуллина Резеда Абдулахатовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета

420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Эрдес Светлана Ильинична – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119992 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2

необъяснимых структурными или биохимическими нарушениями. Функциональные расстройства обычно не влияют на нормальное развитие ребенка и могут возникать вследствие недостаточной адаптации в ответ на внешние или внутренние стимулы. Примерно 20–30% детей первого года жизни и 12–20% детей более старшего возраста страдают функциональными расстройствами органов пищеварения [1]. Ниже представлена предложенная отечественная классификация функциональных расстройств органов пищеварения у детей в сопоставлении таковой по Римским критериям 2016 г. (табл. 1).

### Общие механизмы развития функциональных расстройств органов пищеварения

Современные представления о природе функциональных расстройств органов пищеварения в целом можно представить в виде так называемой биопсихосоциальной модели (см. рисунок), которая объединяет патофизиологические механизмы и психосоциальные факторы.

#### 1. Патофизиологические механизмы

• *Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта* свойственны большинству функциональных расстройств органов пищеварения, но не отличаются

постоянством и в значительной степени вариабельны, несмотря на сходство симптомов у разных пациентов. Эта изменчивость может объясняться не столько нарушением моторики как таковой (вследствие недоразвития нервных ганглиев или нарушений гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта), сколько нарушением нейроэндокринной регуляции, зависящей от многих внешних и внутренних факторов: диеты, микробных метаболитов, сигналов ЦНС.

• *Нарушения висцеральной чувствительности* характерны для некоторых видов функциональных расстройств органов пищеварения (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, младенческие кишечные колики). Висцеральная гиперчувствительность может быть следствием хронического воспаления и нарушенной нейроэндокринной регуляции желудочно-кишечного тракта.

• *Пищевая intolerance*: для многих больных с разными видами функциональных расстройств органов пищеварения характерна индивидуальная повышенная чувствительность к определенной пище. Это может быть непереносимость некоторых углеводов (фруктанов, моносахаридов, полиолов, лактозы), глютена, пищевых волокон, жирной и жареной, а также обильной пищи.

Таблица 1. Классификация функциональных расстройств по Римским критериям и отечественным клиническим рекомендациям  
Table 1. Classification of functional disorders according to the RomeIV and this presented clinical guidelines

Римские критерии IV	Российские рекомендации
<b>Г. ФРОП у детей раннего возраста (от 0 до 3 лет):</b>	<b>А. ФРОП у младенцев (до 1 года):</b>
Младенческие срыгивания	Младенческие срыгивания
Синдром руминации	Младенческие колики
Синдром циклических рвот	Младенческая дисхезия
	Функциональные запоры
Младенческие колики	<b>Б. ФРОП у детей раннего возраста (1–3 г.):</b>
Функциональная диарея	Синдром циклических рвот
Младенческая дисхезия	Функциональные абдоминальные боли
Функциональные запоры	Функциональные запоры
<b>Н. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)</b>	<b>В. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)</b>
Функциональные расстройства с тошнотой и рвотой	Функциональные расстройства с тошнотой и рвотой
• Синдром циклической рвоты	• Синдром циклической рвоты
• Функциональная тошнота и рвота	• Функциональная тошнота и рвота
– Функциональная тошнота	– Функциональная тошнота
– Функциональная рвота	– Функциональная рвота
• Функциональные расстройства с абдоминальной болью	• Функциональные расстройства с абдоминальной болью
• Функциональная диспепсия	• Функциональная диспепсия
• Синдром раздраженного кишечника	• Синдром раздраженного кишечника
• Абдоминальная мигрень	• Функциональная абдоминальная боль
• Функциональная абдоминальная боль	• Билиарная дисфункция
Функциональные расстройства дефекации	Функциональные расстройства дефекации
• Функциональные запоры	• Функциональные запоры
• Неретенционное недержание кала	

Примечание. ФРОП – функциональные расстройства органов пищеварения.





Рисунок. Схема «биопсихосоциальной модели» функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (по D. Drossman) [2]. ФРОП – функциональные расстройства органов пищеварения.

Figur. Biopsychosocial (systems) model of functional gastrointestinal disorders (D. Drossman) [2].

• *Нарушения кишечной микробиоты* обнаружены при большинстве функциональных расстройств органов пищеварения как в раннем, так и в старшем возрасте. Как известно, микробиота кишечника выполняет ряд важнейших функций: метаболическую, защитную, иммуногенную. При изменении ее состава может меняться и спектр микробных метаболитов. В ряде работ показано снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата, который оказывает противовоспалительное, регенераторное воздействие на слизистую оболочку кишечника и, напротив, увеличение количества потенциально токсичных метаболитов, которые могут оказывать раздражающее действие на рецепторы толстой кишки и усиливать боли. При нарушении микробного метаболизма могут в избытке образовываться газы: водород, метан, углекислый газ, сероводород. Как следствие, возникают типичные симптомы. Нарушением микробного метаболома можно объяснить то, что больные с функциональными расстройствами органов пищеварения не переносят различные продукты – ведь спектр конечных метаболитов зависит, с одной стороны, от исходного продукта, а с другой – от состава кишечной микробиоты.

• *Хроническое воспаление:* несмотря на отсутствие явных эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка или толстой кишки, у большинства больных с функциональной диспепсией или синдромом раздраженного кишечника на микроскопическом уровне выявляют признаки хронического воспаления слизистой оболочки, в том числе увеличение числа тучных клеток и Т-лимфоцитов, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и снижение отношения IL-10/IL-12. Этому сопутствует повышенная проницаемость кишечного барьера, которая также может быть обусловлена воспалением. Рецептор к нейропептиду S-1, расположенный на кишечном эпителии, экспрессируется при воспалении. Ген этого рецептора регулирует проницаемость эпителия. Это может об-

яснять связь слабого воспаления, повышенной проницаемости и нарушенной моторики при функциональных расстройствах органов пищеварения.

Связь воспаления и моторики осуществляется также на уровне взаимодействия иммунной и нервной систем кишечника, причем эта связь двунаправленная. Лимфоциты собственной пластинки обладают рядом нейропептидных рецепторов (SP, CGRP, VIP, SOM и др.). Когда иммунные клетки в процессе воспаления высвобождают активные молекулы и медиаторы (простаноиды, цитокины), то энтеральные нейроны экспрессируют рецепторы для этих иммунных медиаторов (цитокинов, гистамина, PARS и др.). Возможно, этим объясняется и повышенная висцеральная чувствительность, свойственная ряду функциональных расстройств органов пищеварения.

## 2. Психосоциальные факторы

Симптомы функциональных расстройств органов пищеварения могут появляться или закрепляться вследствие нарушений ЦНС. Перенесенные стрессовые ситуации, длительные периоды негативного психологического воздействия могут приводить к формированию висцеральной гиперчувствительности и нарушенной моторики.

Нарушение оси мозг–кишка: благодаря общности строения и функционирования центральной и энтеральной нервной системы желудочно-кишечный тракт реагирует на центральные импульсы, прежде всего через серотонинергическую систему. Гиперпродукция серотонина является ответной и компенсаторной реакцией на активацию катехоламинами 5HT<sub>3</sub>-рецепторов энтерохромафинных клеток. При этом отмечаются усиление продукции серотонина и повышение уровня внутриклеточного кальция, что может вызвать усиление болевого синдрома со стимуляцией перистальтики и развитием висцеральной гиперчувствительности. Длительное сохранение феномена висцеральной гиперчувствительности в сочетании с повышенной активностью серотонинергической системы может приводить

к изменению эмоционального поведения, психологического статуса пациентов, развитию у них депрессивных состояний.

Таким образом, связь мозг—кишка двунаправленная. С одной стороны, поток болевых и других импульсов, поступающих из желудочно-кишечного тракта в мозг, закрепляется в виде очагов возбуждения, что было подтверждено данными позитронно-эмиссионной томографии. С другой стороны, встречный поток сигналов от ЦНС в желудочно-кишечный тракт вызывает и закрепляет нарушения моторики и гиперчувствительности в некий «порочный круг».

Формирование пищеварительной и моторной функции желудочно-кишечного тракта, становление кишечного биоценоза, иммунной системы кишечника, а также созревание центральной и энтеральной нервной системы происходят в первые месяцы жизни ребенка. Поэтому любые нарушения в указанный период, связанные с диетологическими, инфекционными, стрессовыми воздействиями, приводят к нарушению адаптации и диссинхронизации этого сложного взаимодействия. Взаимодействие основных механизмов рассматривается как ось микробиом—кишка—мозг. Нарушения становления кишечной микробиоты лежат в основе изменения спектра микробных метаболитов, иммунных нарушений, развития воспаления в кишечнике, повышения проницаемости кишечного барьера, моторных нарушений желудочно-кишечного тракта, а также повышенной возбудимости и беспокойства ребенка, формируя симптомокомплекс функциональных расстройств органов пищеварения, свойственный детям раннего возраста. Главная особенность большинства функциональных расстройств органов пищеварения в раннем возрасте (младенческие срыгивания, колики, диарея) состоит в их благоприятном течении, уменьшении и исчезновении с возрастом по мере созревания и адаптации ребенка.

## **Младенческие срыгивания**

### **1. Определение**

**1.1.** Младенческие срыгивания (регургитация) (МКБ-ХР92.1) представляют собой ретроградный пассаж (заброс) содержимого желудка за пределы органа — глотку, ротовую полость или из ротовой полости [1].

### **2. Эпидемиология**

**2.1.** Ежедневные срыгивания отмечаются у детей в возрасте до 3 мес с частотой 86,9%, угасают к году, сохраняясь только у 7,6% [1].

### **3. Классификация** не разработана.

### **4. Этиология и патогенез**

**4.1.** Высокая частота срыгиваний у детей первого года жизни обусловлена особенностями строения верхних отделов пищеварительного тракта (пищевод широкий, переходит в желудок под прямым углом, желудок шарообразной формы, ножки диафрагмы

неплотно охватывают пищевод, пилорический отдел желудка развит хорошо, кардиальный отдел выражен слабо) и незрелостью нейругуморального звена регуляции сфинктерного аппарата и моторики желудочно-кишечного тракта. Срыгивание носит физиологический характер и связано с механизмом сосания — облегчает отхождение избытка заглоченного воздуха из желудка.

**4.2.** Причинами срыгиваний у здоровых детей служат высокое давление в брюшной полости вследствие тугого пеленания, запоров, повышенного газообразования, длительного крика, нарушения техники кормления, перекорма.

Появление срыгивания связано с объемом принятой пищи: его увеличение приводит к удлинению времени опорожнения желудка, повышению внутрижелудочного давления и учащению эпизодов спонтанных транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, что создает предпосылки для развития у ребенка гастроэзофагеального рефлюкса [1].

**4.3.** Другими причинами срыгиваний без структурных изменений желудочно-кишечного тракта могут быть синдром вегето-висцеральных нарушений при церебральной ишемии (пилороспазм), дискинезия желудочно-кишечного тракта, наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ.

## **5. Диагностика**

**5.1.** Срыгивания — клинико-анамнестический диагноз.

Диагноз синдрома срыгивания у здоровых детей в возрасте от 3 нед до 12 мес может быть установлен при наличии эпизодов срыгивания по меньшей мере 2 раза в день на протяжении не менее 3 нед, на фоне отсутствия тошноты, примеси крови в рвотных массах, аспирации желудочного содержимого, апноэ, отставания в темпах физического развития, затруднений во время кормления или в процессе проглатывания пищи, а также неправильного положения тела [2].

**5.2.** У детей с упорными срыгиваниями необходимо провести тщательный сбор анамнеза и полное физикальное обследование с целью исключения «симптомов тревоги», свидетельствующих о наличии органического заболевания: снижение массы тела, рвота фонтаном, рвота с примесью крови или желчи, а также респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти. Одним из важных этапов обследования является анализ антропометрических показателей, что позволяет оценить темпы физического развития [3].

## **6. Лабораторно-инструментальные методы обследования**

**6.1.** При наличии «симптомов тревоги», для исключения анатомических аномалий верхних отделов желудочно-кишечного тракта рекомендуется рентгеноскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием.

**6.2.** УЗИ целесообразно для исключения анатомических нарушений (пилоростеноз, гидронефроз, камни желчного пузыря, перекрут яичка, гастропарез, нарушение моторики желудка).

**6.3.** Эзофагогастродуоденоскопия необходима детям, имеющим такие «симптомы тревоги», как отказ от еды, недостаточную прибавку массы тела, рецидивирующие заболевания ЛОР-органов (например, отиты), беспокойство при глотании и т.д. Это обследование позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, состоятельность кардиального сфинктера и др. При необходимости проводится прицельная биопсия слизистой оболочки пищевода и желудка. Гистологическое исследование помогает в максимально ранние сроки определить природу и степень выраженности воспалительного процесса.

Рутинное применение УЗИ желудка с водно-сифонной пробой и эзофагогастродуоденоскопии для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не рекомендуется (мнение экспертов).

**6.4.** Дополнительное обследование в случае наличия симптомов тревоги может включать консультацию специалистов — детского хирурга, аллерголога, невролога.

## 7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику младенческих срыгиваний, относятся анатомические аномалии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пилоростеноз, стеноз двенадцатиперстной кишки, ахалазия, стриктуры, кольца Шацкого, трахеозофагеальная фистула, орофарингеальная дисфагия), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аллергия на белки коровьего молока, лактазная недостаточность, натальная травма шейного отдела позвоночника, нарушение вегетативной регуляции, муковисцидоз.

## 8. Лечение

**8.1.** Мероприятия по лечению срыгиваний включают обучение родителей простейшим приемам поструральной терапии и правильной технике вскармливания с целью предотвращения аэрофагии. Необходимо информирование о том, что перекармливание способствует срыгиванию.

**8.2.** Постуральная терапия (терапия положением) у грудных детей заключается в кормлении ребенка под углом 45–60°, что препятствует срыгиванию и аэрофагии. Удерживать ребенка в вертикальном положении после кормления следует не менее 20–30 мин (с приподнятой головой) [4].

**8.3.** Придание ребенку вынужденного положения во время сна (приподнятый головной конец кровати, горизонтальное положение на животе) не рекомендуется вследствие риска синдрома внезапной детской смерти [5].

## 8.4. Диетологическая коррекция

При *естественном вскармливании* необходимо создать спокойную обстановку для кормящей матери, направленную на сохранение лактации, нормализовать режим кормления ребенка, исключаящий перекармливание, и контролировать правильное прикладывание к груди для профилактики аэрофагии.

При *искусственном вскармливании* в отсутствие данных, подтверждающих гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, ребенка можно перевести на один из специализированных продуктов питания — антирефлюксную молочную смесь, вязкость которой повышается за счет введения в состав загустителей [3]. В качестве таких загустителей используются два вида полисахаридов — неперевариваемые (клеяковина бобов рожкового дерева — камедь) и перевариваемые (модифицированные крахмалы). Антирефлюксные смеси обладают хорошей переносимостью и удовлетворяют потребность детей во всех основных пищевых веществах и энергии.

Камедь, входящая в состав антирефлюксных смесей, набухает в желудке ребенка и связывает жидкость, тем самым, делая смесь гуще, что препятствует срыгиваниям. Антирефлюксные продукты, содержащие камедь, вводятся в рацион ребенка постепенно, в каждое кормление. Объем лечебной смеси подбирается индивидуально до прекращения срыгиваний. Возможно ее добавление в бутылочку со стандартной молочной смесью, которую получает ребенок, но более эффективно изолированное применение этой смеси в начале кормления.

Специальные лечебные смеси, в состав которых в качестве загустителя введен крахмал (рисовый, кукурузный или картофельный), оказывают антирефлюксное действие за счет его набухания в желудке ребенка, что препятствует возникновению срыгиваний. Эффект от их применения наступает в более отдаленный период по сравнению со смесями, содержащими камедь. Эти смеси показаны детям как при нормальном стуле, так и при склонности к неустойчивому стулу. Крахмалосодержащие смеси целесообразно рекомендовать для полной замены ранее получаемой молочной смеси.

Несмотря на высокую клиническую эффективность антирефлюксных смесей, они не должны использоваться бесконтрольно как альтернатива обычным адаптированным молочным формулам. Эти смеси применяются на определенном этапе лечения синдрома срыгиваний, при конкретных показаниях. Продолжительность применения антирефлюксных смесей индивидуальна, иногда достаточно длительная (2–3 мес), и только после достижения стойкого терапевтического эффекта ребенка переводят на адаптированную молочную смесь [3, 6].

**8.5.** Назначение антисекреторных препаратов и прокинетиков при физиологической регургитации неэффективно [7–9].

**9. Показания к госпитализации**

**9.1.** Упорные срыгивания, не поддающиеся коррекции.

**9.2.** Наличие симптомов обезвоживания, значительная потеря массы тела.

**9.3.** Респираторные симптомы, ассоциирующиеся со срыгиваниями (ларингоспазм, бронхоспазм, афония, кашель).

**9.4.** Срыгивания, чередующиеся рвотой, примесь крови и желчи в рефлюктате.

**9.5.** Наличие срыгивания у ребенка старше года.

**Младенческие колики****1. Определение**

**1.1.** Младенческие колики (МКБ-XR 10.4 и R 92.0) – регулярные эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства и/или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин [10].

**1.2.** Младенческие колики характерны для детей младше 5 мес.

**1.3.** Младенческие колики типичны для детей, у которых нет нарушения роста и развития, лихорадки или проявлений других заболеваний [10].

**2. Эпидемиология**

**2.1.** Частота возникновения младенческих колик составляет в среднем 20%. Данное расстройство с одинаковой частотой поражает как мальчиков, так и девочек, находящихся на естественном и искусственном вскармливании [11].

**3. Классификация** не разработана.

**4. Этиология и патогенез**

**4.1.** Младенческая колика может быть обусловлена разными причинами как у ребенка, так и у матери (табл. 2).

**5. Диагностика**

Диагноз младенческих колик – клинико-анамнестический.

**5.1.** Обычно младенческие колики проявляются в первые недели жизни младенца, достигают кульминации в возрасте 2–3 мес и постепенно уменьшаются, исчезая к 5 мес. Вечерние часы – наиболее типичное время для развития колик. Основной клинический симптом колик – чрезмерный и упорный громкий плач. Во время каждого эпизода ребенок становится возбужденным, раздраженным и беспокойным, сучит ножками. Кроме того, наблюдают покраснение лица и нередко урчание в животе. Эта симптоматика вызывает серьезное беспокойство родителей, даже если ребенок выглядит вполне здоровым, нормально растет, развивается и имеет хороший аппетит. Обследование ребенка, как правило, не позволяет выявить патологические нарушения [10].

Рекомендуемым первым шагом в диагностике колик является выявление «симптомов тревоги»:

- упорный крик с изменением тональности;
- повторные рвоты;
- рвота с кровью;
- кровь в стуле;
- отсутствие набора массы тела и/или потеря массы тела;
- замедление линейного роста;
- необъяснимая лихорадка.

**6. Лабораторно-инструментальные методы обследования**

**6.1.** По показаниям при наличии «симптомов тревоги» могут быть назначены клинический анализ крови и мочи, анализ кала на скрытую кровь, анализ кала на кальпротектин, биохимические анализы крови (уровень печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, амилазы, С-реактивного белка), УЗИ, эндоскопические исследования (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия), дыхательные водородные тесты с лактозой.

Таблица 2. Факторы риска колик со стороны матери и ребенка

Table 2. Risk factors for colic by mother and baby

Со стороны матери	Со стороны ребенка
Психосоциальные факторы: первый ребенок в семье отсутствие социальной поддержки беременной женщины конфликты в семье матери-одиночки возраст старше 35 лет курение во время беременности психоэмоциональное состояние окружения	Роды путем кесарева сечения Нарушение формирования адекватного микробиома кишечника Увеличение содержания <i>Escherichia coli</i> : метеоризм, нарушение двигательной активности Недостаток мелатонина и избыток серотонина
Болезни матери: метаболический синдром мигрень	Ферментативная незрелость (транзиторная, относительная лактазная недостаточность) Повышенный уровень мотилина и грелина в крови
Ошибки ухода: нарушение диеты кормящей матерью; нарушение техники вскармливания: быстрое сосание, неправильный захват соска, заглатывание воздуха, перекорм, перегрев	Сенсибилизация к белку коровьего молока



**6.2.** Для уточнения инфантильных спазмов рекомендуется консультация невролога.

## **7. Дифференциальный диагноз**

Необходимо исключить у младенца заболевания, сопровождающиеся развитием младенческих колик, такие как гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, лактазная недостаточность, патология ЦНС (синдром внутричерепной гипертензии). При наличии «симптомов тревоги» рекомендуется исключение острой хирургической патологии (инвагинации кишечника, ущемленной грыжи, кишечной непроходимости, аномалий развития).

## **8. Лечение**

Младенческие колики представляют собой состояние с множеством различных этиологических и predisposing факторов. Многофакторный характер расстройства предопределяет низкую вероятность значимого клинического улучшения в общей популяции пациентов на фоне применения одного вида вмешательства. Предлагается комплексный подход в лечении.

**8.1.** Первый шаг в лечении младенческой колики — психологическая поддержка и разъяснительная работа с родителями, которым объясняют основные причины развития младенческих колик, их тенденцию уменьшаться с возрастом. При младенческих коликах на фоне нормального физического и нервно-психического развития основное внимание следует уделить предотвращению плача и предоставлению родителям необходимой информации и поддержки.

Важнейшие принципы, соблюдение которых рекомендовано:

1) помимо патологии плач свидетельствует о наличии у младенцев повышенной возбудимости или гиперактивности;

2) первые 3 мес жизни ребенка можно рассматривать в качестве переходного этапа нервно-психического развития, который большинство детей проходят более или менее благополучно;

3) информирование родителей о том, что раздражение, вызываемое детским плачем, — нормальная реакция, а также предупреждение об опасностях «синдрома детского сотрясения»;

4) выработка путей предупреждения и минимизации детского плача, акцентируя родителей на положительных особенностях развития ребенка;

5) поиск возможностей для получения поддержки в уходе за ребенком, которые позволяют каждому из родителей найти свободное время для восстановления сил;

6) психологическая поддержка родителей и помощь в осознании того, что первые 3 мес жизни ребенка представляют собой трудный период, который они в состоянии преодолеть с положительными последствиями для себя и для их взаимоотношений с ребенком [12, 13].

**8.2.** Диетотерапия колик должна быть дифференцированной, в зависимости от вида вскармливания.

## **Естественное вскармливание**

Из питания матери исключают продукты, повышающие газообразование в кишечнике (сахар и кондитерские изделия, сладкий чай с молоком, виноград, сладкие творожные пасты и сырки, безалкогольные сладкие напитки), и продукты, богатые экстрактивными веществами (мясные и рыбные бульоны, лук, чеснок, консервы, маринады, соленья, колбасные изделия). Цельное молоко рекомендуется заменить на кисломолочные продукты (кефир, йогурт, творог, сыр, сливочное масло). Необходимо исключить перекорм ребенка, особенно при свободном вскармливании.

## **Искусственное и смешанное вскармливание**

Необходимо рекомендовать ребенку адекватную современную детскую молочную смесь, соответствующую особенностям его пищеварительной системы, не допускать перекорма. Возможно введение в рацион адаптированной кисломолочной смеси. В отсутствие эффекта целесообразно использование продуктов, предназначенных для детей с функциональными расстройствами органов пищеварения, — смесей, которые имеют в своем составе частично гидролизованный белок, пониженное содержание лактозы и обогащены пре- и пробиотиками (смеси серии «Комфорт»). Возможно применение смесей на основе высокого гидролиза белка сроком на 2–4 нед. При наличии эффекта необходимо продолжить кормление указанными смесями.

**8.3.** Физические методы воздействия — сухое тепло на живот ребенка (например, теплая пеленка); поглаживание живота; применение газоотводной трубочки в ряде случаев помогает при колике.

**8.4.** Медикаментозная терапия. В литературе нет однозначных данных, указывающих на эффективность медикаментозной терапии при младенческих коликах. Медикаментозное лечение младенческих колик носит индивидуальный характер. Можно использовать препараты, содержащие симетикон, *Lactobacillus reuteri* [14, 15]. Однако в связи с полученными противоречивыми результатами исследований не рекомендуется их рутинное применение.

## **9. Показания к госпитализации**

**9.1.** Продолжительность болевого приступа более 3 ч.

**9.2.** Отсутствие стула, выделение слизи с примесью крови.

**9.3.** Повышение температуры тела, симптомы интоксикации.

**9.4.** Повторная рвота, рвота кишечным содержанием.

## **Младенческая дисхезия**

### **1. Определение**

**1.1.** Младенческая дисхезия представляет собой нарушенную дефекацию, обусловленную неспособностью координировать повышенное внутрибрюш-

ное давление с расслаблением мышц тазового дна [10, 16].

## **2. Эпидемиология**

**2.1.** Популяционное исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что в возрасте 1 и 3 мес дисхезия наблюдалась соответственно у 3,9% и 0,9% новорожденных [17]. По данным анкетирования 1447 матерей, распространенность дисхезии составила 2,4% в первый год жизни детей [18].

**3. Классификация** не разработана.

## **4. Этиология и патогенез**

Причиной дисхезии служит неспособность ребенка координировать повышенное внутрибрюшное давление во время дефекации с расслаблением мышц тазового дна [16].

## **5. Диагностика**

Дисхезия — диагноз клиничко-анамнестический.

**5.1.** Диагностические критерии дисхезии для детей в возрасте <9 мес включают [17]:

1) напряжение и плач по крайней мере в течение 10 мин перед неудачной или успешной дефекацией мягким стулом;

2) отсутствие другой патологии.

**5.2.** Клиническая картина: дисхезия проявляется криком и плачем ребенка перед дефекацией. При этом наблюдается резкое покраснение лица (так называемый синдром пурпурного лица). Симптомы обычно сохраняются в течение 10–20 мин, дефекация может отмечаться несколько раз в день, кал мягкий и без примесей. Для дисхезии характерно то, что ребенок успокаивается сразу после дефекации. У большинства младенцев симптомы дисхезии начинаются в первые 2–3 мес жизни и разрешаются самопроизвольно к 9 мес.

**5.3.** Врач оценивает диету ребенка, проводит физикальное обследование, в том числе ректальное, для исключения аноректальных аномалий; анализирует параметры физического развития ребенка [10].

**6. Лабораторно-инструментальные методы обследования** не требуются.

**6.1.** Дополнительное обследование проводится при наличии симптомов тревоги (появление крови в стуле, необъяснимой лихорадки, отсутствие набора массы тела и/или потеря массы тела, замедление линейного роста).

**6.2.** Дополнительное обследование может включать консультацию специалистов — детского проктолога, невролога.

## **7. Дифференциальный диагноз**

**7.1.** Дифференциальный диагноз проводится с аноректальными пороками развития.

## **8. Лечение**

**8.1.** Родителям ребенка необходимо сообщить об отсутствии патологического процесса, который требует вмешательства.

**8.2.** Не рекомендуется прибегать к стимуляции прямой кишки, поскольку в дальнейшем ребенок

может ждать стимуляции, прежде чем совершит акт дефекации [10]. Возможна периодическая стимуляция перианальной зоны.

**8.3.** Слабительные средства при дисхезии не назначаются [10].

## **9. Показания к госпитализации**

Не определены.

## **Синдром циклической рвоты**

### **1. Определение**

**1.1.** Синдром циклической рвоты (МКБ-XR11) — постоянные, стереотипные эпизоды интенсивной тошноты и рвоты длительностью от часов до нескольких дней, которые разделены интервалами от недели до месяца (Rome IV) [19].

### **2. Эпидемиология**

**2.1.** Распространенность синдрома циклической рвоты 0,2–1,0%. Средний возраст начала синдрома циклической рвоты — 3,5–7 лет, но может наблюдаться у детей любого возраста и взрослых. В 46% начало в 3 года или раньше [19, 20].

**3. Клиническая картина** характеризуется фазностью течения.

**3.1.** В фазу приступа отмечаются стереотипные (примерно одинаковые у каждого отдельного пациента по продолжительности, клиническим проявлениям и длительности бессимптомного периода) эпизоды интенсивной рвоты, которые начинаются, как правило, утром, продолжаются от нескольких часов до дней, могут сопровождаться тошнотой, болями в животе, сонливостью, мигренеподобными симптомами (головной болью, фото- и фонофобией, головокружением) и могут закончиться внезапно или постепенно (восстановительная фаза) в течение нескольких часов.

**3.2.** Фаза продрома предшествует рвоте, могут наблюдаться тошнота, бледность, смена настроения, утомляемость, беспокойство, головная боль и головокружение.

**3.3.** В межприступную фазу симптоматика отсутствует.

### **4. Патофизиология**

**4.1.** Синдром циклической рвоты — полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежат неврологические, метаболические, эндокринные, а также двигательные нарушения желудочно-кишечного тракта, часто связанные с другими эпизодическими состояниями, такими как мигрень, абдоминальная мигрень.

**4.2.** Провоцирующими факторами служат инфекционные заболевания (в том числе синуситы, отиты), нарушения сна, травмы, эмоциональное возбуждение, психологические стрессы, связанные со школой, семейными и другими конфликтами, менструации, тревожность, употребление некоторых продуктов (сыр, шоколад, продуктов, содержащих глутамат натрия, аспартам), пищевая аллергия.

**4.3.** Генетическая предрасположенность к развитию мигрени, что подтверждается семейными случаями. Значение генетического фактора в механизме развития синдрома циклической рвоты было подтверждено и наследованием по материнской линии митохондриальной ДНК.

**4.4.** Нейроэндокринная дисфункция, связанная с повышенным выделением кортикотропин-рилизинг-фактора, с последующей гиперсекрецией адренотропного гормона и активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

**4.5.** Нарушение автономной вегетативной регуляции, на что указывает наличие в фазу приступа, кроме рвоты, таких симптомов, как повышение температуры тела, слюнотечение, диарея, бледность, вялость, а также выявленные в межприступную фазу исходно высокий тонус симпатической и низкий тонус парасимпатической вегетативной нервной системы.

**4.6.** Хроническое употребление каннабиноидов (курение гашиша, марихуаны) может быть причиной сильной рвоты, тошноты, болей в животе (каннабиоидный гиперметрический синдром), что должно рассматриваться у больных подростках [21, 22].

## 5. Диагностика

**5.1.** Диагностические критерии синдрома циклической рвоты включают все из следующих (Rome IV):

1. Два периода или более интенсивной упорной тошноты и пароксизмов рвоты, длящихся от часов до дней в течение 6-месячного периода.

2. Эпизоды стереотипны у каждого пациента.

3. Эпизоды разделяются периодами от недель до месяцев с возвращением базового состояния здоровья между эпизодами рвоты.

4. После надлежащей медицинской оценки симптомы не могут быть отнесены к другому состоянию.

**5.2.** У детей с ранним началом симптомов следует исключить нейрометаболические заболевания путем соответствующего исследования, которое должно осуществляться во время эпизодов рвоты до назначения инфузий (Rome IV).

**5.3.** Показаниями к углубленному обследованию служат неукротимая рвота на фоне сильной боли в животе; прогрессивное ухудшение эпизодов рвоты, их хроническое течение; приступы, провоцируемые интеркуррентным заболеванием, ограничением употребления пищи и/или употребления пищи с высоким содержанием белка; рвота на фоне неврологических нарушений; наличие лабораторных нарушений (гипогликемия, метаболический ацидоз, респираторный алкалоз или гипераммониемия) [23].

**6. Лабораторно-инструментальные методы обследования**

**6.1.** К методам обследования на первом уровне детей с синдромом циклической рвоты относятся общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови (липаза, амилаза, аланинамино-

вая и аспартатаминовая трансаминазы,  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза, билирубин, глюкоза, электролиты).

**6.2.** На первом этапе обследования — УЗИ органов брюшной полости, почек.

**6.3.** Эзофагогастродуоденоскопия может быть проведена при наличии симптомов желудочно-кишечного кровотечения, которое возможно при выраженной рвоте из пищевода, при желудочно-пищеводном разрывно-геморрагическом синдроме Маллори—Вейса, для исключения гастродуоденальной патологии.

**6.4.** На втором уровне — по показаниям магнитно-резонансная томография головного мозга, электроэнцефалография.

**6.5.** Может потребоваться определение лактата, пирувата, органических кислот, аминокислот, карнитина, ацилкарнитина, кортизола для диагностики митохондриальной дисфункции, которая в числе полисистемных проявлений может иметь рецидивирующую рвоту. Необходимость ее диагностики подтверждается выявлением во время эпизодов синдрома циклической рвоты повышения в крови уровня мочевой кислоты, лактата и нарушения обмена органических кислот, подобных изменениям у больных с известными митохондриальными заболеваниями, а также эффективностью применения при синдроме циклической рвоты декстрозы, L-карнитина и предупреждения голодания. Синдром циклической рвоты может быть обусловлен наличием мутации 3243AG митохондриального гена транспортной РНК, в связи с чем рекомендуется в первую очередь проводить определение именно этой мутации.

**6.6.** Анализ спектра аминокислот и ацилкарнитиннов методом tandemной масс-спектрометрии для исключения заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислот, органических кислот, дефектов  $\beta$ -окисления жирных кислот.

Для выявления мутаций по показаниям: молекулярно-генетическое исследование ядерной и митохондриальной ДНК.

**6.7.** Кроме того, при дифференциальной диагностике может потребоваться определение порфиринов в моче [24, 25].

## 7. Дифференциальный диагноз

**7.1.** При наличии показаний (п. 5.2., 5.3.) следует проводить дифференциальную диагностику с широким спектром заболеваний:

— патологией желудочно-кишечного тракта, в том числе хирургической: мальротация с заворотом кишок, послеоперационные стриктуры и спайки, заболевания желчного пузыря, киста общего желчного протока, панкреатит, гепатит;

— патологией почек (пельвиоуретральная обструкция);

— патологией нервной системы: опухоли головного мозга, мигрень, мальформации Киари, гидроцефалии, сложные парциальные эпилепсии;

— метаболическими/эндокринными нарушениями: сахарный диабет, болезнь Аддисона, феохромоцитома, аминокислотопатии, органические ацидемии, нарушение окисления жирных кислот, митохондриальные нарушения, дефекты цикла мочевины, острая перемежающаяся порфирия.

## 8. Лечение

### 8.1. В фазу продрома и приступа [22, 23]:

8.1.1. Ребенок должен находиться в спокойной обстановке, следует исключить раздражающее действие света, звука, исключить употребление пищи (до 2–3 дней). Необходимо раннее начало лечения (в первые 2–4 ч).

8.1.2. Противорвотные препараты. Обычные противорвотные препараты (метоклопрамид, домперидон) могут быть мало- или неэффективными. Используется антагонист 5HT<sub>3</sub>-рецепторов ондансетрон 0,3–0,4 мг/кг внутривенно каждые 4–6 ч (до 20 мг).

8.1.3. Введение жидкостей, электролитов: декстроза D10 + KCl, при невозможности перорального приема пищи 3 дня и более парентеральное питание.

8.1.4. Седативные средства: дифенгидрамин (димедрол) 1,0–1,25 мг/кг внутривенно каждые 6 ч; лоразепам 0,05–0,1 мг/кг внутривенно каждые 6 ч; хлорпромазин (аминазин) 0,5–1,0 мг/кг каждые 6 ч.

8.1.5. Симптоматические средства: анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты/наркотические), ингибиторы протонной помпы при эпигастральной боли, лоперамид при диарее, ингибиторы АПФ при артериальной гипертензии, антимигренозные средства (триптаны).

8.1.6. При синдроме каннабиоидной рвоты временное облегчение симптомов часто обеспечивает настойчивая длительная горячая ванна или душ [19, 20].

### 8.2. В межприступную фазу:

8.2.1. Выявлять провоцирующие факторы и избегать их действия: стрессы, перенапряжение, эмоциональное возбуждение, употребление продуктов (сыр, шоколад, аллергены, аспартам, глутамат натрия, кофеин), нарушения сна, голодание.

8.2.2. Профилактическое лечение [23, 26]. У детей до 5 лет — ципрогептадин 0,25–0,50 мг/кг/сут за 2–3 приема (в настоящее время в Российской Федерации отсутствует); пропранолол 0,25–1,00 мг/кг/сут, чаще всего 10 мг 2–3 раза в день. У детей старше 5 лет после консультации невролога amitriptилин: начальная доза 0,25–0,50 мг/кг, увеличивая ежедневно на 5–10 мг до 1,0–1,5 мг/кг, мониторинг электрокардиограммы (интервал Q–T) перед началом и в течение 10 сут на пиковой дозе; пропранолол (дозу см. выше)

8.2.3. Дополнительная терапия: коэнзим Q<sub>10</sub>, L-карнитин [19, 23, 27].

8.2.4. Акупунктура или психотерапевтическая (поведенческая) терапия [6].

## 9. Показания к госпитализации

9.1. Затяжная, повторяющаяся рвота.

9.2. Наличие признаков эксикоза, метаболических нарушений.

9.3. Неэффективность лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

9.4. Невозможность обследования в амбулаторно-поликлинических условиях.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C., Palacios J., Jaen D., Ribeiro H. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition* 2013; 29: 184–194. DOI: org/10.1016/j.nut.2012.08.008
- Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterol* 2016; 150: 1262–1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F. et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(3): 516–554. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889
- van Wijk M.P., Benninga M.A., Davidson G.P., Haslam R., Omari T.I. Small volumes of feed can trigger transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in the right lateral position in infants. *J Pediatr* 2010; 156: 744–748. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.006
- Moon R.Y. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011; 128: 1030–1039. DOI: 10.1542/peds.2011-2285
- Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008; 122: e1268–e1277. DOI: 10.1542/peds.2008-1900
- Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C., Palacios J., Jaen D., Ribeiro H. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition* 2013; 29(1): 184–194. DOI: 10.1016/j.nut.2012.08.008
- Lightdale J.R., Gremse D.A. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Pediatrics* 2013; 131(5): e1684–e1695. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421
- Moore D.J., Tao B.S., Lines D.R., Hirte C. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003; 143(2): 219–223. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00207-5
- Benninga S., Nurko M.A., Faure C., Hyman P.E., James-Roberts I.S., Schechter N.L. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterol* 2016; 150(6): 1443–1455. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
- Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. *J Fam Health Care* 2010; 20: 206–209.
- James-Roberts I.S., Alvarez M., Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1- to 4-month-old infants: review of the evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(Suppl 1): S30–S36. DOI: 10.1097/01.mpg.0000441932.07469.1b



13. Vik T., Grote V., Escribano J., Socha J., Verduci E., Fritsch M. et al. European Childhood Obesity Trial Study Group. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr* 2009; 98(8): 1344–1348. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x.
14. Szajewska H., Gyrczuk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 162: 257–262. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004
15. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126: e526–e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433
16. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol* 2006; 130: 1519–1526. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.065.
17. Kramer E.A., den Hertog-Kuijl J.H., van den Broek L.M., van Leengoed E., Bulk A.M., Kneepkens C.M., Benninga M.A. Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2015; 100: 533–536. DOI: org/10.1136/archdis-child-2014-307448
18. van Tilburg M.A., Hyman P.E., Walker L., Rouster A., Pals-son O.S., Kim S.M., Whitehead W.E. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr* 2015; 166: 684–689. DOI: org/10.1016/j.jpeds.2014.11.039
19. Huys J.S., Di Lorenzo S., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterol* 2016; 150: 1456–1468. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
20. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: Пособие для врачей. М.: Практическая медицина, 2016; 136–137. [Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Rome IV recommendations for the diagnosis and treatment of functional gastroenterological disorders: A manual for doctors. Moscow: Prakticheskaya meditsina 2016; 136–137. (in Russ.)]
21. Kaul A., Kaul K. Cyclic vomiting syndrome: a functional disorder. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18(4): 224–229. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.224
22. Romano C., Dipasquale V., Rybak A., Comito D., Borrelli O. An overview of the clinical management of cyclic vomiting syndrome in childhood. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(10): 1785–1791. DOI: 10.1080/03007995.2018.1445983
23. Li B.U., Lefevre F., Chelimsky G.G., Boles R.B., Nelson S.P., Lewis D.W. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3): 379–393. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318173ed39
24. Белоусова Е.Д. Циклическая рвота. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 6: 63–65. [Belousova E.D. Cyclic Vomiting. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 6: 63–65. (in Russ.)]
25. Камалова А.А., Шакирова А.Р. Синдром циклической рвоты. Вопросы детской диетологии 2013; 11(6): 69–71. [Kamalova A.A., Shakirova A.R. Cyclic Vomiting Syndrome. Voprosy detskoi dietologii 2013; 11(6): 69–71. (in Russ.)]
26. Madani S., Cortes O., Thomas R. Cyproheptadine Use in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 409–413. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000964.
27. Боулс Р. Эффективность комбинированной терапии с применением коэнзима Q10, L-карнитина и амитриптилина в лечении синдрома циклической рвоты и сопутствующих функциональных расстройств. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 4(2):105–111. [Bouls R. Combination therapy with co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline is highly efficacious in the treatment of cyclic vomiting syndrome and associated functional symptomatology. Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 4(2): 105–111. (in Russ.)]

Поступила: 15.02.20

Received on: 2020.02.15

**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.

## Зерновые и здоровье ребенка

А.И. Хавкин<sup>1</sup>, Т.А. Ковтун<sup>2</sup>, Д.В. Макаркин<sup>2</sup>, О.Б. Федотова<sup>3</sup>, О.Н. Комарова<sup>1</sup><sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия;<sup>3</sup>ФГАНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», Москва, Россия

## Cereals and children's health

A.I. Khavkin<sup>1</sup>, T.A. Kovtun<sup>2</sup>, D.V. Makarkin<sup>2</sup>, O.B. Fedotova<sup>3</sup>, O.N. Komarova<sup>1</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>PROGRESS JSC, Moscow, Russia;<sup>3</sup>All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry, Moscow, Russia

Злаковые культуры — один из основных источников энергии, сложных углеводов, растительных белков и жиров, а также витаминов, минералов и других важных биологически активных соединений, используемых в ежедневном рационе. Неоспоримая польза для здоровья диктует целесообразность включения этих продуктов в рацион человека. В период активного роста и развития головного мозга недопустимы гипогликемические состояния, которые могут приводить к нарушению его функционирования; для поддержания нормогликемии, особенно после ночного голодания, важен прием завтрака, включающего злаковые. Это особенно важно для созревания мозга у детей с последующим долгосрочным влиянием на развитие когнитивных функций. Злаковые культуры, обогащенные триптофаном, полезны для коррекции цикла сон—бодрствование у детей, особенно раннего возраста, а также оказывают положительное влияние на настроение. Употребление цельнозерновых продуктов связано и с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, рака толстой кишки, что обусловлено пребиотическим эффектом.

**Ключевые слова:** дети, злаковые, пребиотики, когнитивное развитие, нарушение сна, цельное зерно.

**Для цитирования:** Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б., Комарова О.Н. Зерновые и здоровье ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(4): 162–169. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-162-169

Cereals are one of the main sources of energy, complex carbohydrates, vegetable proteins and fats, as well as vitamins, minerals and other important biologically active compounds used in everyday diets. The undeniable health benefits makes these products necessary in the human diet. Hypoglycemic conditions are unacceptable in the period of active growth and development of the brain, as they can disrupt its functioning; to maintain normoglycemia, especially after nightly fasting, it is important to have breakfast with cereals. This is especially important for brain maturation in children with subsequent long-term impact on the development of cognitive functions. Tryptophan-enriched cereals are useful for correcting the sleep—waking cycle in children, especially young children, and also they have a positive effect on mood. Whole grains products help to reduce the risk of cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, colon cancer, due to their prebiotic effect.

**Key words:** children, cereals, prebiotics, cognitive development, sleep disturbance, whole grains.

**For citation:** Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B., Komarova O.N. Cereals and children's health. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(4): 162–169 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-162-169

**З**ерновые культуры — группа возделываемых растений, дающих зерно — сырье для производства крупы, одного из основных продуктов в рационе питания человека. Зерновые культуры подразделяются на хлебные и зернобобовые. Большинство хлебных зерновых культур (пшеница, рожь, рис, овес, ячмень, кукуруза, сорго, просо, чумиза, могар, пайза, дагусса и др.) принадлежит к ботаническому

семейству Злаки (лат. *Gramineae*); гречиха — к семейству Гречишные (лат. *Polygonaceae*); мучнистый амарант — к семейству Амарантовые (лат. *Amaranthaceae*). Зернобобовые культуры принадлежат к семейству Бобовые (лат. *Fabaceae*, или *Fabaceae s.l.*, или *Leguminales*, или *Papilionaceae*). Иногда под зерновыми культурами могут подразумеваться только хлебные зерновые культуры — злаки и злакоподобные.

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** 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 e-mail: gastropedclin@gmail.com

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог, диетолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3741-8545 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ковтун Татьяна Анатольевна — к.м.н., медицинский советник АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0002-0303-6899

Макаркин Дмитрий Васильевич — к.т.н., дир. департамента инноваций и управления изменениями АО «ПРОГРЕСС» 115172 Москва, ул. Гончарная, д. 21, ORCID ID: 0000-0001-8119-5388 e-mail: dmakarkin@mail.ru

Федотова Ольга Борисовна — д.т.н., ученый секретарь, ведущий научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности 115093 Москва, ул. Люсиновская, д. 35, ORCID ID: 0000-0002-7348-6019 e-mail: vnimi-fedotova@yandex.ru

Переход к оседлому образу жизни приблизительно 12 тыс. лет назад, связанному с развитием земледелия, обусловил более активное обогащение рациона человека крупами из зерновых. В настоящее время они расцениваются не только как важная составляющая пищи, но и как один из наиболее важных источников энергии, сложных углеводов, растительных белков и жиров, а также витаминов, минералов и других важных биологически активных соединений, необходимых для поддержания здоровья [1].

**Состав зерна.** Углеводный компонент зерна на 60–70% представлен крахмалом, остальное — сахара. Больше всего разнообразных по составу сахаров содержится в ячмене и пшенице. Например, в пшеничном зерне преобладает сахароза, содержатся глюкоза, фруктоза, мальтоза и раффиноза. Зерна злаковых содержат в среднем от 7 до 16% растительных белков и от 0,7 до 6% жиров. При этом различные части зерна служат источниками разнообразных веществ.

Зерно состоит из эндосперма, зародыша и оболочек. *Эндосперм* — часть зерна, которая остается после его очистки и содержит крахмал, жир (25%), сахара (до 80%) и белок (до 85%). В естественных условиях белки эндосперма и крахмал предназначены для обеспечения потребностей развивающегося зародыша. *Зародыш* — маленькое образование, которое содержит метаболические белки (ферменты и их ингибиторы), жиры, витамины, микронутриенты. Снаружи зерно покрывает плотная защитная *оболочка*, которая предохраняет его от повреждения. Защитная оболочка состоит из структурных белков и на 75% из клетчатки — пищевых волокон, олигосахаридов, а также лигнинов [2, 3]. Пищевые волокна и олигосахариды оказывают позитивный эффект на здоровье человека: способствуют снижению уровня холестерина, нормализации уровня глюкозы и инсулина, улучшению пищеварения и уменьшению риска развития некоторых видов рака желудочно-кишечного тракта [3]. Лигнины обладают выраженными антиоксидантными и фитоэстрогенными свойствами [4]. Между оболочкой и эндоспермом располагается *алеироновый слой*, богатый жирами, в составе которых содержатся в основном ненасыщенные жирные кислоты — олеиновая и линолевая — важные составляющие регуляции липидного обмена.

Основная часть минеральных веществ сосредоточена в оболочках, алеироновом слое зерна, зародыше и представлена фосфором, калием и магнием. Количество минеральных веществ в зерне изменяется в широких пределах и зависит от почвы, климата, удобрений, сорта и вида растения. Цельное зерно содержит в своем составе почти все витамины, необходимые человеку: тиамин, рибофлавин, пиридоксин, пантотеновую кислоту, ниацин, биотин, аскорбиновую кислоту, витамины D, E и каротиноиды.

Витамин E, токоферолы и токотриенолы находятся в злаках в разных пропорциях и сосредоточены в зародышевой фракции зерна [4]. Важная функция витамина E в организме состоит в поддержании целостности клеточных мембран, благодаря его высокой антиоксидантной активности. В зерне содержится лютеин, зеаксантин,  $\beta$ -криптоксантин,  $\beta$ -каротин,  $\alpha$ -каротин [5]. Каротиноидные пигменты,  $\alpha$ -каротин и  $\beta$ -каротин преимущественно содержатся в зародыше, а лютеин распределяется равномерно во всех частях семени [3, 6, 7].  $\beta$ -Каротин является обязательным предшественником витамина A, который не может синтезироваться в организме *de novo* [8]. Он обладает антиоксидантными свойствами [9]. Каротиноиды эффективны для профилактики возрастной макулярной дегенерации и некоторых видов рака [10–13].

Цельные зерна содержат растительные фенольные кислоты, которые обеспечивают химическую защиту растений от возбудителей болезней, паразитов и хищников [14]. Идентифицировано несколько классов фенольных соединений, в том числе производных бензойной и коричной кислот: феруловая, ванилиновая, кофейная, сириговая, кумаровая кислоты, антоцианы, флавоны, флаванолы, аминокислоты и фенольные соединения и др. [15]. Эти соединения находятся в связанной и свободной форме [16]. Феруловая кислота — одна из наиболее изученных фенольных кислот цельного зерна [17, 18]. Она в большом количестве содержится в алеироновом слое, зародыше и клеточных оболочках, в следовых количествах — в эндосперме. Кроме того, феруловая кислота преобладает среди фенольных соединений и известна своими антибактериальными и антиоксидантными свойствами [18].

Термическая обработка и фрезерование позволяют сделать фитохимические вещества более доступными. Связанные фенольные соединения освобождаются в процессе пищеварения, что позволяет им оказывать положительное как локальное, так и системное воздействия на функциональное состояние организма. Так, в исследованиях M.F. Andreassen и соавт. [19] было показано, что эстеразы желудочно-кишечного тракта человека освобождают феруловую кислоту из отрубей зерновых, способствуя снижению риска развития колоректального рака. Больше всего фенольных кислот содержится в кукурузе, меньше в пшенице, овсе и рисе, соответственно 265, 136, 111 и 95 мг на 100 г [20].

В различных семенах зернобобовых культур накапливаются антоциановые пигменты [21–24]. Их роль изучена у таких зерновых, как рис, кукуруза, твердые и мягкие сорта пшеница. Антоцианы вносят свой вклад в неспецифическую устойчивость к болезням растений и играют роль в их реакции на биотический и абиотический стресс, обладают антиоксидантными свойствами и участвуют в фотозащите семян [25–27]. В исследованиях с использованием лабораторных животных выявлен противовоспалительный, антимикробный и антиканцерогенный эффект

антоцианов [28, 29]. Благодаря их антиоксидантным свойствам снижается риск поражения кровеносных сосудов и развития ишемической болезни сердца [2, 30–32]. Кроме того, суммирование аддитивного и синергического эффектов биологически активных фитохимических веществ происходит при употреблении цельнозерновых продуктов в сочетании с овощами и фруктами [14, 15].

Важный компонент цельного зерна — растительные стеролы и станолы, которые в норме подавляют поглощение холестерина и способствуют увеличению его экскреции, тем самым регулируя уровень в крови. В целом увеличение потребления зерна сопряжено с повышенным потреблением фитостерина, что потенциально способствует снижению уровня холестерина и нивелированию его отрицательных эффектов [2].

В зерновых содержатся и антинутриенты (фитиновая кислота, дубильные вещества и ингибиторы ферментов). Их функция — общий защитный эффект для зерна [2, 3]. Фитиновая кислота образует хелатные комплексы с металлами, подавляя окислительно-восстановительные реакции, катализируемые железом, а также связанные с окислительным повреждением. Кроме того, она защищает энтероциты, вступая в химическую реакцию с окислителями, которые вырабатываются кишечной микробиотой. Ингибиторы протеазы, фитиновая кислота, фенольные кислоты, а также сапонины, содержащиеся в цельном зерне, предположительно снижают риск развития колоректального рака и рака молочной железы. Показано, что фитиновая кислота, лектины, фенольные кислоты, ингибиторы амилазы, сапонины снижают уровень глюкозы, инсулина, холестерина и триглицеридов в плазме крови [3].

Важно подчеркнуть, что почти до конца XIX века в пищу употребляли только цельнозерновые крупы. Однако в эпоху промышленной революции были разработаны технологии получения рафинированной муки, с улучшенной текстурой, вкусом и длительным сроком хранения [33]. Рафинирование — это процесс удаления из зерна отрубей и зародыша. Причем отруби удаляются, чтобы освободить зерно от волокнистых и потенциально горьких компонентов [34]. При этом жир, сосредоточенный в зародыше, может прогоркнуть. Поэтому его удаление увеличивает срок годности зернового продукта. К сожалению, вместе с отрубями и зародышем из зерна удаляются биологически активные вещества и клетчатка [35, 36]. Например, очищенная пшеничная мука теряет до 83% фенольных кислот, 79% флавоноидов, 93% феруловой кислоты, 78% зеаксантина и 42–51%  $\beta$ -криптоксантина [15].

**Влияние злаковых на показатели здоровья.** Доказано, что тип потребляемой крупы — цельное зерно или рафинированное — оказывает влияние на состояние здоровья. Так, значительное потребление

цельнозерновых продуктов обуславливает более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, колоректального рака [37]. Метаанализ, проведенный Х. Ма и соавт. [38], выявил отрицательную корреляцию между употреблением цельного зерна и смертностью. Очевидная польза диктует необходимость включения цельнозерновых продуктов в рацион во всех возрастных группах.

Преимущество употребления цельнозерновых злаков взрослыми и детьми старше двух лет признано ВОЗ [39–41]. Однако до сих пор нет общих рекомендаций относительно ежедневной квоты цельнозерновых продуктов в рационе [42]. Одна из главных проблем при употреблении цельнозерновых продуктов является их низкая усвояемость по сравнению с рафинированными зерновыми продуктами [43]. Пилотное исследование М.Г. Ferruzzi и соавт. [43] показало, что дети в возрасте 18–24 мес легче адаптировались к новым продуктам. Поэтому ряд ученых считают эффективным постепенное введение продуктов из цельного зерна в рацион детей именно в период от 1,5 до 2 лет. Таким образом, достигается важная цель — приобщение детей к здоровой пище.

Однако следует принимать во внимание риски при использовании цельного зерна: по сравнению с очищенным рисом цельное зерно риса имеет более высокое содержание неорганического мышьяка, который концентрируется в отрубном слое [44]; избыточное содержание клетчатки может иметь негативное влияние на биодоступность минералов в кишечнике [44].

Кроме того, основные зерновые культуры (например, пшеница) часто содержат субоптимальные количества микроэлементов, особенно железа и цинка. В регионах, где рацион человека состоит в основном из злаков, это приводит к дефицитным состояниям. Так, по оценкам экспертов ВОЗ, приблизительно 25% населения планеты страдают от анемии [45], а 20% часть испытывают дефицит цинка, что, по данным К.Р. Wessells и соавт. [46], коррелирует с отставанием в росте у детей до 5-летнего возраста ( $p=0,48$ ;  $p<0,001$ ).

**Эффективность обогащения зерна микронутриентами.** Существует ряд способов увеличить квоту полезных веществ в рационе человека. Например, путем увеличения содержания макро- и микроэлементов в самих культурах. С этой целью выводятся новые сорта злаковых путем селекции, вводятся минеральные удобрения в почву, обогащается зерно минеральными добавками в послеуборочный период. Для уменьшения потерь при рафинировании зерна его обогащают рибофлавином, ниацином, тиамин, фолатом, железом и кальцием [47].

Обогащение продуктов питания, в частности молока и зерновых, витаминами, макро- и микронутриентами особенно актуально для детей первых 2 лет жизни в развивающихся странах, поскольку в данной



возрастной группе дефицит представляет серьезную проблему. Так, К. Eichler и соавт. [48] в систематическом обзоре и метаанализе провели оценку влияния обогащенных молока и злаковых на показатели здоровья детей в возрасте от 6 мес до 5 лет по сравнению с обычным питанием. Было показано, что обогащение продуктов — эффективное средство ликвидации анемии у детей до 3 лет. При этом обогащение микроэлементным комплексом, в составе которого содержалось железо, оказалось более эффективным, чем обогащение только железом, в повышении уровня гемоглобина и уменьшало риск развития анемии на 57%. Авторы подчеркивают, что витаминизация повышает уровень каротиноидов в сыворотке крови [48].

**Влияние зерновых на цикл сон—бодрствование.** Доказано, что диета оказывает влияние на ритм сон—бодрствование, благодаря увеличению в рационе незаменимой аминокислоты триптофана. Триптофан — предшественник серотонина и мелатонина, синтезируемых в головном мозге. Мелатонин вырабатывается шишковидной железой из серотонина в основном в темное время суток [49]. Результатом употребления перед сном молочной каши, обогащенной триптофаном, является улучшение ночного сна [50, 51]. В частности, у детей в возрасте 8–16 мес с нарушениями сна, выражавшимися в более 3 ночных пробуждениях, при кормлении кашей, обогащенной триптофаном, улучшилось качество и увеличилась продолжительность сна [52]. Однако с возрастом ухудшается транспорт триптофана через гематоэнцефалический барьер и уменьшается активность триптофангидроксилазы, которая катализирует конечную стадию биосинтеза как серотонина, так и мелатонина [53, 54].

Серотонинергическая система участвует в контроле сна, настроения и познания. Однако с возрастом происходят изменения в синтезе и секреции серотонина, и дисфункциональные изменения серотонинергической системы могут привести к депрессии, тревожным, когнитивным, биполярным и обсессивно-компульсивным расстройствам [55].

R. Bravo и соавт. провели исследование, в результате которого было выявлено влияние зерновых, обогащенных триптофаном, на цикл сон—бодрствование, депрессию и тревожность у 35-летних пациентов и у пожилых людей в возрасте 55–75 лет. В течение 1-й недели участники употребляли стандартные крупы на завтрак и ужин (содержание триптофана 22,5 мг в 30 г крупы). На 2-й неделе крупы обогащались более высокими дозами триптофана (60 мг на 30 г крупы). На 3-й неделе волонтеры не употребляли крупы. Каждый участник носил на запястье актиметр — прибор, регистрировавший все параметры активности, были собраны образцы мочи для анализа уровня мелатонина и метаболитов серотонина, измерения общей антиоксидантной активности. Все исследуемые параметры были неизменными и иден-

тичными при употреблении необогащенных злаковых и в отсутствие злаковых в питании соответственно на 1-й и 3-й неделях. Употребление зерновых культур, содержащих более высокую дозу триптофана, повышало фактическое время сна, снижало ночную активность, уменьшало тревожность. Количество 6-сульфатоксимелатонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и общая антиоксидантная активность в моче также увеличивались после употребления злаковых, обогащенных триптофаном. Таким образом, показано, что зерновые, обогащенные триптофаном, могут быть полезны для коррекции цикла сон—бодрствование, оказывают положительное влияние на настроение [56].

Примером молочно-зерновых продуктов служат жидкие молочные каши «ФрутоНяня», которые сочетают в себе молочный компонент (молоко и/или йогурт сухой) и муку из зерновых: пшеницы, риса, овса, гречки, кукурузы. Ряд жидких молочных кашек «ФрутоНяня» дополняют натуральные пюре из фруктов и/или ягод, что помогает разнообразить рацион, познакомить ребенка с новыми вкусами. Все жидкие каши «ФрутоНяня» обогащены пребиотиком инулином, который оказывает положительное влияние на состав микрофлоры кишечника, улучшает всасывание ряда минеральных веществ, например кальция, и способствует более комфортному пищеварению.

**Влияние зерновых на когнитивное развитие.** Уровень метаболизма глюкозы в головном мозге детей увеличивается в период от рождения до 4 лет, вдвое превосходя скорость метаболизма глюкозы у взрослых, что обусловлено активным формированием нейрональных связей [57, 58]. Так, потребности мозга в глюкозе у недоношенных новорожденных составляют 5 мг/кг/мин, у доношенных — 3–5 мг/кг/мин, у взрослых — 2–3 мг/кг/мин. Эндогенная продукция глюкозы по результатам измерения с использованием стабильных изотопов составляет 5–8 мг/кг/мин.

Таким образом, большая часть эндогенно продуцируемой глюкозы у новорожденных расходуется на потребности метаболизма мозга. Более того, существует корреляция между объемом продукции глюкозы и массой мозга в различные возрастные периоды, которая существенно меняется после достижения 40 кг массы тела. Это соответствует времени прекращения роста мозга. Для сравнения, мозг взрослого человека составляет около 2% от массы тела, потребляя примерно 1/5 всей энергии. По данным Т. Chugani и соавт. [59], метаболизм глюкозы у детей остается повышенным до 9–10 лет, постепенно снижаясь до уровня взрослого человека к концу подросткового периода.

Большая часть потребляемой мозгом глюкозы используется для поддержания мембранного потенциала нейронов в покое, поэтому стабильное поступление этого соединения имеет большое значение для нейронов [60]. В период активного роста и раз-

вития головного мозга недопустимы гипогликемические состояния, которые могут приводить к нарушению его функционирования. Одним из основных способов поддержания нормогликемии служит регулярный прием пищи. Причем 4–6-кратный прием пищи в сутки более важен для детей, чем для взрослых [61]. Особое место занимает завтрак, который обеспечивает глюкозой головной мозг утром после ночного голодания, сопряженного с истощением запасов гликогена [61].

A.S. Donin и соавт. [62] продемонстрировали необходимость завтрака. У детей в возрасте 9–10 лет, которые не завтракали каждый день, отмечались более высокие, чем у детей, получающих завтраки ежедневно, уровни маркеров риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Более низкая резистентность к инсулину отмечалась у детей, которые употребляли на завтрак крупы с высоким содержанием клетчатки, по сравнению с теми, у кого завтрак состоял из хлопьев с низким содержанием волокон. Взаимосвязи с социально-экономическим статусом, физической активностью, ожирением обнаружено не было [62]. R. Theodore и соавт. определили наличие связи между употреблением отдельных продуктов питания детьми в 3,5 года и теми же детьми в 7-летнем возрасте, их когнитивным развитием. Исследователи обнаружили, что более высокий уровень потребления рыбы, хлеба и круп в 3,5 года был связан с более высоким коэффициентом умственного развития (IQ) в 7-летнем возрасте [63].

Отмечено влияние качества завтрака на когнитивное развитие детей [64]. Для анализа взаимосвязи между употреблением на завтрак определенного продукта — риса или хлеба, объемом серого вещества мозга и IQ у 290 здоровых детей было использовано магнитно-резонансное изображение и морфометрия. Группа детей, употребляющих рис на завтрак, имела значительно больший коэффициент серого вещества (объем серого вещества в процентах, деленный на внутричерепной объем) и значительно более крупные региональные объемы серого вещества в нескольких областях, в том числе левой верхней височной извилине. Дети, употреблявшие хлеб, имели значительно более крупные региональные объемы серого и белого вещества, в том числе в правой лобно-теменной области. IQ был значительно выше у детей, потреблявших рис, чем у тех, кто завтракал хлебом [64]. Вареный белый рис и белый хлеб содержат большое количество углеводов, служат источником макроэлементов и имеют высокий уровень метаболизма в организме человека. Поэтому один из возможных механизмов, лежащих в основе различий между двумя группами, состоит в гликемическом индексе риса и хлеба. Гликемический индекс японского отварного белого риса ниже, чем у белого хлеба (68 и 100 соответственно), а употребление продуктов с низким гликемическим

индексом связано с меньшими колебаниями уровня глюкозы в крови [65]. Таким образом, употребление продуктов с низким гликемическим индексом обеспечивает более стабильную и эффективную доставку глюкозы к головному мозгу, чем продукты с высоким гликемическим индексом. В обзоре B. Edefonti и соавт. [66] также определено, что низкий постпрандиальный гликемический ответ полезен для формирования когнитивных функций. Таким образом, эффективное поступление глюкозы имеет большое значение для созревания и развития мозга у детей, а тип завтрака может иметь долгосрочное влияние на когнитивное развитие [64].

**Белки зерновых и целиакия.** Традиционно белки зерновых подразделяются на 2 группы: глюteniны и проламины. Глюteniны относятся к структурным (биологически активным) белкам, богаты дисульфидными связями и имеют значительную молекулярную массу. Проламины служат запасными белками и содержатся в зерне и муке преимущественно в виде простых и небольших молекул. В различных злаковых проламины имеют свои названия: в пшенице — глиадин, ржи — секалин, ячмене — гордеин, овсе — авенин, кукурузе — зеин, пшене — кафирин, рисе — оризин. Фракция проламинов в пшенице наиболее значительна и составляет 3–6 г/100 г муки. Поскольку пшеница это наиболее часто употребляемый в пищу зерновая культура, то, соответственно, глиадин изучен наиболее полно как фактор агрессии в отношении клеток слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией [67].

Нередко все токсичные для больных целиакией белки злаковых для краткости обозначаются термином «глютен». Название «проламин» отражает характеристики аминокислотного состава, а именно высокое содержание пролина и глутамина, определяющих токсичность глиадина, секалина и гордеина. Проламины риса, проса и кукурузы содержат меньше глутамина и пролина, зато больше лейцина и аланина; авенин овса занимает среднее положение. Следует отметить, что наиболее «токсичные» злаки имеют самое близкое родство: в обширном семействе злаков (*Gramineae*) и подсемействе *Festucoideae* пшеница, рожь и ячмень относятся к одному роду *Hordeae*. Таким образом, пропорции аминокислот глутамина и пролина отражают их токсичность. К общей характеристике проламинов можно добавить низкое содержание эссенциальных аминокислот: метионина, лизина и триптофана, что резко снижает биологическую ценность проламинов в целом, а с точки зрения нутрициологии определяет полное отсутствие вреда при их исключении из питания.

С момента открытия в 50-х годах прошлого века роли глиадина в развитии целиакии начались поиски его токсичных фрагментов и фракций. По электрофоретической подвижности выделяют 30–50 фракций глиадина, но только часть из них оказывает

повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Это *a*-, *b*-, *g*-, *w*-фракции, которые при добавлении к культуральной среде энтероцитов пациентов с целиакией вызывают их повреждение [67–69]. Анализ пептидов в токсичных фракциях глина выявил общие N-концевые фрагменты, включающие аминокислотные последовательности -про-сер-глю-глю- и -глю-глю-глю-про-, которые содержат глютамин и пролин, определяющие их токсические свойства [68]. Именно пролин играет ключевую роль в определении структуры, иммуногенности, устойчивости к протеолизу. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, позволяют констатировать повреждающий потенциал определенных фрагментов молекул злаковых белков для людей, предрасположенных к целиакии [70–72].

Глютенины по своему аминокислотному составу содержат меньше пролина и глютамина. Тем не менее они также могут оказывать токсическое действие

на слизистую оболочку тонкой кишки [67, 73–75]. В настоящее время роль глютена в развитии целиакии не вызывает сомнений, поэтому основным методом лечения целиакии признана пожизненная диета с полным исключением из рациона пшеницы, ржи, ячменя и продуктов, включающих эти злаковые.

## Заключение

Зерновые продукты — не только важные источники энергии, питательных и биологически активных веществ. Их употребление оказывает долгосрочное влияние на когнитивное развитие, может быть полезно для изменения цикла сон–бодрствование, а также способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения и колоректального рака кишки. Очевидная польза для здоровья диктует необходимость включения зерновых продуктов в рацион, особенно детей раннего возраста.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Topping D.* Cereal complex carbohydrates and their contribution to human health. *J Cereal Sci* 2007; 46: 220–229. DOI: 10.1016/j.jcs.2007.06.004
2. *Okarter N., Liu R.H.* Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 193–208. DOI: 10.4172/2155-9600.1000191
3. *Digesù A.M., Platani C., Cattivelli L., Mangini G., Blanco A.* Genetic variability in yellow pigment components in cultivated and wild tetraploid wheats. *J Cereal Sci* 2009; 50: 210–218. DOI: 10.1016/j.jcs.2009.05.002
4. *Okarter N., Liu R.H.* Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 193–208. DOI: 10.1080/10408390802248734
5. *Adom K.K., Sorrells M.E., Liu R.H.* Phytochemicals and antioxidant activity of milled fractions of different wheat varieties. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2297–2306. DOI: 10.1021/jf048456d
6. *Borrelli G.M., De Leonardi A.M., Platani C., Troccoli A.* Distribution along durum wheat kernel of the components involved in semolina colour. *J Cereal Sci* 2008; 48: 494–502. DOI: 10.1016/j.jcs.2007.11.007
7. *Abdel-Aal E.M.S., Young J.C., Rabalski I., Hucl P., Fregeau-Reid J.* Identification and quantification of seed carotenoids in selected wheat species. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 787–794. DOI: 10.12691/ijcd-5-2-6
8. *Yeum K.J., Russell R.M.* Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 483–504. DOI: 10.1146/annurev.nutr.22.010402.102834
9. *Mueller L., Boehm V.* Antioxidant activity of  $\beta$ -carotene compounds in different in vitro assays. *Molecules* 2011; 16: 1055–1069. DOI: 10.3390/molecules16021055
10. *Rao A.V., Rao L.G.* Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007; 55: 207–216. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.01.012
11. *Landrum J.T., Bone R.A.* Dietary lutein & zeaxanthin: Reducing the risk for macular degeneration. *Agron Food Ind Hi-Tech* 2004; 15: 22–25.
12. *Singh P., Goyal G.K.* Dietary lycopene: Its properties and anticarcinogenic effects. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2008; 7: 255–270. DOI: 10.1111/j.1541-4337.2008.00044.x
13. *Nishino H., Murakoshi M., Tokuda H., Yoshiko S.* Cancer prevention by carotenoids. *Arch Biochem Biophys* 2009; 483: 165–168. DOI: 10.3390/agriculture3010170
14. *Liu R.H.* Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004; 134: S3479–S3485.
15. *Adom K.K., Sorrells M.E., Liu R.H.* Phytochemicals and antioxidant activity of milled fractions of different wheat varieties. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2297–2306. DOI: 10.1021/jf048456d
16. *Adom K.K., Liu R.H.* Antioxidant activity of grains. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 6182–6187.
17. *Smith M.M., Hartley R.D.* Occurrence and nature of ferulic acid substitution of cell wall polysaccharides in gramineous plants. *Carbohydr Res* 1983; 118: 65–80.
18. *Klepacka J., Fornal E.* Ferulic acid and its position among the phenolic compounds of wheat. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 639–647. DOI: 10.1080/10408390500511821
19. *Andreasen M.F., Kroon P.A., Williamson G., Garcia-Conesa M.T.* Intestinal release and uptake of phenolic antioxidant diferulic acids. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 304–314.
20. *Haro-Vicente J.F., Bernal-Cava M.J., Lopez-Fernandez A., Ros-Berruetez G., Bodenstein S., Sanchez-Siles L.* Sensory Acceptability of Infant Cereals with Whole Grain in Infants and Young Children. *Nutrients* 2017; 9(1): 65. DOI: 10.3390/nu9010065
21. *Del Pozo-Insfran D., Brenes C.H., Serna Saldivar S.O., Talcott S.T.* Polyphenolic and antioxidant content of white and blue corn (*Zea mays* L.) products. *Food Res Int* 2006; 39: 696–703. DOI: 10.1016/j.foodres.2006.01.014
22. *Žofajová A., Pšenáková I., Havrlentová M., Piliarová M.* Accumulation of total anthocyanins in wheat grain. *Agriculture* 2012; 58: 50–56. DOI: 10.2478/v10207-012-0006-7
23. *Ficco D.B.M., de Simone V., Colechia S.A., Pecorella I., Platani C., Nigro F. et al.* Genetic variability in anthocyanin composition and nutritional properties of blue, purple, and red bread (*Triticum aestivum* L.) and durum (*Triticum turgidum* L. ssp. *turgidum* conv. *durum*) wheats. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 8686–8695. DOI: 10.1021/jf5003683
24. *Ranilla L.G., Genovese M.I., Lajolo F.M.* Polyphenols and antioxidant capacity of seed coat and cotyledon from Brazilian and Peruvian bean cultivars (*Phaseolus vulgaris* L.) *J Agric Food Chem* 2007; 55: 90–98. DOI: 10.1021/jf062785j
25. *Treutter D.* Significance of flavonoids in plant resistance: A review. *Environ Chem Lett* 2006; 4: 147–157. DOI: 10.1007/s10311-006-0068-8



26. Azuma A., Yakushiji H., Koshita Y., Kobayashi S. Flavonoid biosynthesis-related genes in grape skin are differentially regulated by temperature and light conditions. *Planta* 2012; 236: 1067–1080. DOI: 10.1007/s00425-012-1650-x
27. Chen C., Li H., Zhang D., Li P., Ma F. The role of anthocyanin in photoprotection and its relationship with the xanthophyll cycle and the antioxidant system in apple peel depends on the light conditions. *Physiol Plant* 2013; 49: 354–366. DOI: 10.1111/ppl.12043
28. Shipp J., Abdel-Aal E.-S. Food applications and physiological effects of anthocyanins as functional food ingredients. *Open Food Sci J* 2010; 4: 7–22. DOI: 10.2174/1874256401004010007
29. Bowen-Forbes C.S., Zhang Y., Nair M.G. Anthocyanin content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. *J Food Compos Anal* 2010; 23: 554–560. DOI: 10.1016/j.jfca.2009.08.012
30. Wang L.S., Stoner G.D. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett* 2008; 269: 281–290. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.05.020
31. Ghosh D., Konishi T. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 200–208.
32. De Pascual-Teresa S., Moreno D.A., Darcia-Viguera C. Flavonols and anthocyanins in cardiovascular health. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1679–1703. DOI: 10.3390/ijms11041679
33. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A., Mann N., Lindeberg S., Watkins B.A. et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 341–354. DOI: 10.1093/ajcn.81.2.341
34. Bett-Garber K.L., Lea J.M., Champagne E.T., McClung A.M. Whole-grain rice flavor associated with assorted bran colors. *J Sens Stud* 2012; 27: 78–86. DOI: 10.1111/j.1745-459X.2011.00368.x
35. Okarter N., Liu R.H. Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 193–208. DOI: 10.1080/10408390802248734
36. Slavin J. Whole grains and digestive health. *Cereal Chem* 2010; 87: 292–296. DOI: 10.1094/CCHEM-87-4-0292
37. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: What is beyond fibre? *Nutr Res Rev* 2010; 23: 65–134. DOI: 10.1017/S0954422410000041
38. Ma X., Tang W.G., Yang Y., Zhang Q.L., Zheng J.L., Xiang Y.B. Association between whole grain intake and all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2016; 7: 61996–62005. DOI: 10.18632/oncotarget.11491
39. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99–110. DOI: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd
40. Mennella J.A., Trabulsi J.C. Complementary foods and flavor experiences: Setting the foundation. *Ann Nutr Metab* 2012; 60: 40–50. DOI: 10.1159/000335337
41. Alexy U., Zorn C., Kersting M. Whole grain in children's diet: Intake, food sources and trends. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 745–751. DOI: 10.1038/ejcn.2010.94
42. Slavin J., Tucker M., Harriman C., Jonnalagadda S.S. Whole grains: Definition, dietary recommendations, and health benefits. *Cereal Chem* 2016; 93: 209–216. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.08.008
43. Ferruzzi M.G., Jonnalagadda S.S., Liu S., Marquart L., McKeown N., Reicks M. et al. Developing a standard definition of whole-grain foods for dietary recommendations: Summary report of a multidisciplinary expert roundtable discussion. *Adv Nutr* 2014; 5: 164–176. DOI: 10.3945/an.113.005223
44. Signes-Pastor A., Carey M., Meharg A.A. Inorganic arsenic in rice-based products for infants and young children. *Food Chem* 2016; 191: 128–134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.11.078
45. Seal C.J., Brownlee I.A. Whole-grain foods and chronic disease: evidence from epidemiological and intervention studies. *Proc Nutr Soc* 2015; 74(3): 313–319. DOI: 10.1017/S0029665115002104
46. Wessells K.R., Brown K.H. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS ONE* 2012; 7: e50568. DOI: 10.1371/journal.pone.0050568
47. Slavin J.L. Whole grains, refined grains, and fortified refined grains: What's the difference? *Asia Pac J Clin Nutr* 2000; 9: S23–S27.
48. Eichler K., Wieser S., Rütthemann I., Brügger I. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. *BMC Public Health* 2012; 12: 506.
49. Bubenik G.A., Konturek S.J. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62(1): 13–19.
50. Cubero J., Narciso D., Terrón M.P., Rial R., Esteban S., Rivero M. et al. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28(4): 360–366.
51. Sánchez S., Sánchez C.L., Paredes S.D., Barriga C., Rodríguez A.B. Circadian levels of serotonin in plasma and brain after oral administration of tryptophan in rats. *Basic Clin Pharmacol* 2008; 104: 52–59. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00333.x
52. Jawhara M., Sørensen S.B., Heitmann B.L., Andersen V. Biomarkers of Whole-Grain and Cereal-Fiber Intake in Human Studies: A Systematic Review of the Available Evidence and Perspectives. *Nutrients* 2019; 11(12): 2994. DOI: 10.3390/nu11122994
53. Kamar M., Evans C., Hugh-Jones S. Factors Influencing British Adolescents' Intake of Whole Grains: A Pilot Feasibility Study Using Sense Cam Assisted Interviews. *Nutrients* 2019; 11(11): 2620. DOI: 10.3390/nu11112620
54. Jones J.M., García C.G., Braun H.J. Perspective: Whole and Refined Grains and Health-Evidence Supporting «Make Half Your Grains Whole». *Adv Nutr* 2020; 11(3): 492–506. DOI: 10.1093/advances/nmz114
55. Cubero J., Ojalora B.B., Bravo R., Sánchez C.L., Franco L., Uguz A.C. et al. Distribution of 5-HT receptors in the mammalian brain. *Trends Cell Mol Biol* 2011; 6: 41–46.
56. Bravo R., Matito S., Cubero J., Paredes S.D., Franco L., Rivero M. et al. Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *Age (Dordr)* 2013; 35(4): 1277–1285. DOI: 10.1007/s11357-012-9419-5
57. Zhang X.F., Wang X.K., Tang Y.J., Guan X.X., Guo Y., Fan J.M., Cui L.L. Association of whole grains intake and the risk of digestive tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2020; 19(1): 52. DOI: 10.1186/s12937-020-00556-6
58. Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997; 387: 167–178.
59. Adebo O.A., Gabriela Medina-Meza I. Impact of Fermentation on the Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Whole Cereal Grains: A Mini Review. *Molecules* 2020; 25(4): 927. DOI: 10.3390/molecules25040927
60. Mata M., Fink D.J., Gainer H., Smith C.B., Davidsen L. et al. Activity-dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. *J Neurochem* 1980; 34: 213–215.
61. Bellisle F. Effects of diet on behaviour and cognition in children. *Br J Nutr* 2004; 92: S227–S232. DOI: 10.1079/BJN20041171
62. Donin A.S., Nightingale C.M., Owen C.G., Rudnicka A.R., Perkin M.R. et al. Regular Breakfast Consumption and Type 2



- Diabetes Risk Markers in 9- to 10-Year-Old Children in the Child Heart and Health Study in England (CHASE): A Cross-Sectional Analysis. *PLoS Med* 2014; 11(9): e1001703. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001703
63. Theodore R.F., Thompson J.M.D., Waldie K.E., Wall C., Becroft D.M.O., Robinson E. et al. Dietary patterns and intelligence in early and middle childhood. *Intelligence* 2009; 37: 506–513. DOI: 10.1016/j.intell.2009.07.001
  64. Taki Y., Hashizume H., Sassa Y., Takeuchi H., Asano M., Asano K., Kawashima R. Breakfast Staple Types Affect Brain Gray Matter Volume and Cognitive Function in Healthy Children. *PLoS One* 2010; 5(12): e15213. DOI: 10.1371/journal.pone.0015213
  65. Foster-Powell K., Holt S.H., Brand-Miller J.C. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5–56. DOI: 10.1093/ajcn/76.1.5
  66. Edefonti V., Rosato V., Parpinel M., Nebbia G., Fiorica L., Fossali E. et al. The effect of breakfast composition and energy contribution on cognitive and academic performance: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(2): 626–656. DOI: 10.3945/ajcn.114.083683
  67. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины 2016; 44(6): 661–688. [Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabel'nikova E.A., Krums L.M. et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2016; 44(6): 661–688. (in Russ.)]
  68. Wieser H. Relation between gliadin structure and celiac toxicity. *Acta Paediatr* 1996; Suppl. 412: 3–9.
  69. Fraser J.S., Engel W., Ellis H.J., Moodie S.J., Pollock E.L., Wieser H., Ciclitira P.J. Coeliac disease: in vivo toxicity of the putative immunodominant epitope. *Gut* 2003; 52: 1698–1702. DOI: 10.1136/gut.52.12.1698
  70. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97(6): 99–103. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Features of actual nutrition and nutritional status of children with celiac disease. *Pediatrics*. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2018; 97(6): 99–103. (in Russ.)]
  71. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лавин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 11(159): 19–23. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lavin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* (Experimental and Clinical Gastroenterology) 2018; 159(11): 19–23. (in Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23
  72. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Вольнец Г.В. и др. Болезни кишечника у детей. М., 2018; 2: 496. [Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bekhtereva M.K., Volynets G.V. et al. *Intestinal diseases in children*. Moscow, 2018; 2: 496. (in Russ.)]
  73. Новикова В.П., Хавкин А.И., Шаповалова Н.С. Внелабораторная диагностика целиакии. Вопросы практической педиатрии 2018; 13(5): 62–67. [Novikova V.P., Khavkin A.I., Shapovalova N.S. Extra-laboratory diagnosis of coeliac disease. *Vopr prakt pediatr* (Clinical Practice in Pediatrics) 2018; 13(5): 62–67. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-62-67
  74. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив 2017; 89(3): 94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabel'nikova E.A., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G. et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskiy arkhiv* 2017; 89(3): 94–107. (in Russ.)]
  75. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Продукты на зерновой основе в питании взрослого и ребенка: что нового? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 6(142): 133–140. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Products on cereal-based diet in adult and child: what's new? *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* (Experimental and Clinical Gastroenterology) 2017; 142(6): 133–140. (in Russ.)]

Поступила: 03.07.20

Received on: 2020.07.03

#### Конфликт интересов:

Т.А. Ковтун и Д.В. Макаркин — сотрудники АО «ПРОГРЕСС». Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

Т.А. Kovtun and D.V. Makarkin — employees of JSC PROGRESS. Other authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

## Новая активная элиминационно-ирригационная интраназальная терапия как патогенетически обоснованный метод профилактики и лечения рецидивирующего и хронического риносинусита

С.А. Артюшкин, Н.В. Еремина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## New active elimination-irrigation intranasal therapy as a pathogenetically substantiated method for the prevention and treatment of recurrent and chronic rhinosinusitis

S.A. Artyushkin, N.V. Eremina

Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Распространенность синусита/риносинусита составляет 10–30% в общей популяции, хронические формы диагностируются у 5–15% взрослого населения и у 5% детей. В патогенезе важную роль играют образующиеся биопленки, затрудняющие лечение больных, особенно рецидивирующим и хроническим риносинуситом. Новая активная элиминационно-ирригационная интраназальная терапия с применением средства «Аквалор® Актив софт», содержащего газированный изотонический раствор стерильной морской воды (концентрация NaCl 0,9%; концентрация CO<sub>2</sub> 0,4%) обеспечивает разрушение биопленок и значительное снижение микробной нагрузки, что целесообразно использовать при лечении больных риносинуситом, особенно рецидивирующего и хронического течения.

**Ключевые слова:** дети, хронический риносинусит, рецидивирующий риносинусит, ирригационно-элиминационная терапия, газированный изотонический раствор стерильной морской воды, «Аквалор® Актив софт».

**Для цитирования:** Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Новая активная элиминационно-ирригационная интраназальная терапия как патогенетически обоснованный метод профилактики и лечения рецидивирующего и хронического риносинусита. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 170–178. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-170-178

10–30% of human population suffer from sinusitis/rhinosinusitis, 5–15% of the adults and 5% of children have chronic forms. Biofilms play an important role in pathogenesis, they complicate the treatment, especially in patients with recurrent and chronic rhinosinusitis. The new active elimination-irrigation intranasal therapy with Aqualor® Active Soft product containing a carbonated isotonic solution of sterile sea water (0,9% NaCl concentration; 0,4% CO<sub>2</sub> concentration) ensures destruction of biofilms and significantly reduces microbial load; thus, the authors advise to use it in the treatment of patients with rhinosinusitis, especially with relapsing and chronic course.

**Key words:** children, chronic rhinosinusitis, recurrent rhinosinusitis, irrigation and elimination therapy, carbonated solutions of sterile sea water. «Aqualor® Active soft».

**For citation:** Artyushkin S.A., Eremina N.V. New active elimination-irrigation intranasal therapy as a pathogenetically substantiated method for the prevention and treatment of recurrent and chronic rhinosinusitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(4): 170–178 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-170-178

Первое место в структуре общей заболеваемости в мире занимают болезни органов дыхания, значительная доля принадлежит синуситам/риносинуситам, диагностируемым у 10–30% населения [1]. Большинство пациентов лечатся амбулаторно, при этом риносинусит входит в первую десятку диагностируемой патологии [2]. Хроническими формами заболевания страдают от 5 до 15% взрослого населения и 5% детей [3–5]. Осложненное течение риносинусита, рецидивирующие и хронические формы составляют 15–36% всех госпитализа-

ций в оториноларингологические стационары [6, 7]. Разработке эффективных методов лечения и профилактики риносинусита посвящено значительное количество научных работ [8–10], тем не менее на основании анализа ряда отечественных и зарубежных исследований констатируется рост заболеваемости и болезненности [3, 11, 12]. В связи с модернизацией российского здравоохранения к диагностике и лечению некоторых форм риносинусита привлечены врачи первичного звена — педиатры, терапевты, врачи общей практики. Это обосновывает необходимость совершенствования образовательной работы, укрепления междисциплинарного взаимодействия, четкости выполнения утвержденных алгоритмов с применением современных лекарственных средств и методов, эффективность которых доказана и обоснована [13].

Патогномичным субстратом синусита/риносинусита служит острое или хроническое воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух. Соот-

© Артюшкин С.А., Еремина Н.В., 2020

Адрес для корреспонденции: Артюшкин Сергей Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0003-4482-6157

e-mail: sergei.artushkin@sngmu.ru

Еремина Наталья Викторовна — д.м.н., проф., проф. кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-7226-5505  
191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

ветственно в Европейском согласительном документе по риносинуситу и назальным полипам 2012 (EPOS-2012) острый и хронический риносинусит различаются длительностью клинических проявлений болезни: при остром процессе симптомы полностью исчезают в период до 12 нед, при хроническом не наблюдаются полного купирования симптомов в период 12 нед и более [9, 14, 15]. В качестве симптомов риносинусита выделяют основные: 1) заложенность носа и/или затруднение носового дыхания; 2) наличие выделений из носа или по задней стенке глотки и дополнительные: 1) боль и/или ощущение давления в области лица; 2) снижение или потеря обоняния у взрослых и кашель у детей. Подчеркивая роль эндоскопических признаков риносинусита — отека и набухания слизистой оболочки преимущественно среднего носового хода, наличия в нем слизистогнойных выделений, обструкции носовых ходов, выявление в них полипов, следует отметить малую востребованность этих важных методик в первичном звене. Использование «золотого стандарта» диагностики состояния околоносовых пазух в виде компьютерного томографического исследования требует наличия клинически значимых показаний. В связи с этим основу первичной диагностики риносинусита составляют клиническая симптоматика и анамнез.

Данные анамнеза помогают выявлению хронических форм риносинусита, особенно в отсутствие выраженных клинических проявлений в период ремиссии. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в 12 странах Европы в рамках проекта GALEN (The Global Allergy and Asthma European Network), выявление хронического риносинусита на основании критериев EPOS-2012 наблюдалось в 2 раза чаще, чем до тестирования, соответственно у 10,9% обследованного населения по сравнению с 5,0% [16]. Диагностика хронического течения заболевания может быть затруднена и в период обострения, которое принимается за новый эпизод острого риносинусита. Согласно классификации, разработанной сотрудниками Американской академии оториноларингологии, хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery), острый процесс ограничивается продолжительностью до 4 нед, подострый — более 4 нед с полным выздоровлением, хронический — более 12 нед. По этой классификации наличие в течение года 4 эпизодов острого риносинусита или более с продолжительностью каждого эпизода не более 4 нед предполагает диагноз острого рецидивирующего риносинусита [12, 17]. Однако небольшая выраженность симптомов хронического процесса в период ремиссии может не позволить провести своевременную его диагностику.

Этиология и патогенез острого и хронического риносинусита несколько различаются. В настоящее

время ведущим этиологическим фактором острого риносинусита в 90–98% служат вирусы, а само заболевание представляет вид самоорганизации воспаления верхних дыхательных путей с учетом избирательной «ринотропности» поражающего агента [9, 18–20]. Бактериальная инфекция соответственно выявляется в 2–10% наблюдений. Вторичное бактериальное воспаление околоносовых пазух после вирусной инфекции верхних дыхательных путей развивается у 0,5% взрослых и 5% детей [14]. К наиболее значимым возбудителям относятся *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%) и их ассоциации (7%). Реже в посевах содержимого пораженных околоносовых пазух выделяют β-гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *Streptococcus pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *Streptococcus aureus* (2%), *Moraxella catarrhalis* (1%), *Haemophilus parainfluenzae* (1%) [21]. Сведения о роли факультативно-анаэробной микрофлоры (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*) в поддержании активного воспаления в пазухе и развитии хронического риносинусита [22], приобретения стафилококком особой способности к длительной персистенции и прочной фиксации на слизистой оболочке на фоне коморбидного аллергического воспаления [14] обосновывают актуальность разработки и применения особых методик лечения и профилактики рецидивирующего риносинусита.

При хроническом воспалении в аспиратах из околоносовых пазух чаще выявляется полимикробная флора с преобладанием золотистого стафилококка, синегнойной палочки, а при некоторых формах хронического синусита — грибов [3, 23, 24]. Высказывается мнение о роли бактериальных и грибковых возбудителей как «суперагентов», способных инициировать и поддерживать воспалительный процесс, что ведет к образованию назальных полипов [15, 25]. В мазках слизи из среднего носового хода у больных хроническим риносинуситом при преобладании аэробной флоры в 8–10% обнаруживались анаэробы [26]. Изучается роль внутриклеточных микроорганизмов — *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, способных длительно персистировать в клетках эпителия околоносовых пазух и лимфоаденоидных элементах глотки [26]. Частые острые респираторные вирусные инфекции в детском возрасте рассматривают как один из факторов возникновения и рецидивирования назальных полипов [15, 27].

В настоящее время активно изучается роль биопленки в развитии риносинусита. В отличие от планктонных (свободно плавающих) форм бактерий, высеваемых из мазков со слизистой оболочки методом выделения чистой культуры, в реальных условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (организма хозяина) микроорганизмы прикреплены друг к другу, к слизистой оболочке и заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных

полимерных веществ, что изменяет фенотипические характеристики микробов, параметры их роста и экспрессии специфических генов. Биопленка позволяет сохраняться патогенным бактериям при воздействии на них антибактериальных веществ, способствует адгезии бактерий и грибов к слизистой оболочке, повышая способность микроорганизмов к колонизации и инвазии [26, 28]. Полость носа и околоносовые пазухи, обладая естественной узостью ходов, соустьев, бухт, карманов, идеальными температурным режимом и влажностью, представляют собой прекрасный объект для персистенции патогенов, развития хронического и рецидивирующего риносинусита. Поэтому одна из задач комплексного лечения заболеваний состоит в направленном разрушении биопленки и обеспечении доступа лекарственного препарата. В то же время собственная микробиота слизистой оболочки создает условия, препятствующие инвазии и размножению микроорганизмов, что обосновывает внедрение принципа микробиомсберегающих технологий [29].

При всей важности роли микробного фактора в развитии хронического воспаления околоносовых пазух и возникновении рецидивов существенную роль в патогенезе играют изменения общей и местной реактивности организма, особенности анатомии полости носа. Развитию хронического синусита способствуют сахарный диабет, алиментарные дистрофии, гипо- и авитаминоз, частые инфекции верхних дыхательных путей, патология нижних дыхательных путей, аллергия, ослабленный общий иммунитет, заболевания зубов и полости рта [12, 15, 30]. Хронический риносинусит часто диагностируется у больных муковисцидозом, пациентов с синдромом Картагенера, синдромом цилиарной дискинезии [9, 25, 26, 31]. Обосновывается мнение о генетической предрасположенности к возникновению полипозного риносинусита [3, 15, 27]. Хронические воспалительные заболевания расположенных рядом с околоносовыми пазухами органов и областей — зубов, челюстей, слюнных желез, миндалин, также пролонгируют воспалительную реакцию как за счет непосредственного воздействия бактериальных агентов, так и путем снижения местного иммунитета. Хотя статистически значимая взаимосвязь риносинусита установлена только с аллергическим ринитом, вирусными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей [32], клинические наблюдения свидетельствуют, что коморбидные заболевания и состояния служат неблагоприятным фоном, воспаление в околоносовых пазухах затягивается, утяжеляется, появляются предпосылки к развитию осложнений, удлинению послеоперационного восстановительного периода и рецидивам [9, 33, 34]. Неблагоприятные факторы окружающей среды — экологические, производственные, бытовые, могут играть первостепенную роль в возникновении и течении риносинусита.

Одним из ключевых звеньев механизма развития хронического риносинусита является блок или сужение естественного соустья околоносовой пазухи с полостью носа. Это приводит к нарушению аэрации околоносовой пазухи, затруднению мукоцилиарного транспорта, снижению парциального давления кислорода и скоплению секрета в пазухе. Анатомические деформации носовых структур, инородные тела в полости носа и околоносовых пазухах усугубляют возникающие нарушения. Создаются благоприятные условия для развития патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, их колонизации, образования сообществ в составе биопленок. Длительное воспаление сопровождается пролиферативными изменениями разной степени выраженности, морфологически проявляющимися в виде катарального, гнойного, полипозно-гнойного, полипозного риносинусита. На основании EPOS-2012 все формы разделены на 2 группы: хронический риносинусит без полипов и хронический риносинусит с полипами [9]. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями различают диффузный двусторонний полипозный риносинусит и солитарные полипы с односторонним поражением одной пазухи [15].

Согласно современным согласительным документам лечение хронического риносинусита предполагает рациональное сочетание терапевтических и хирургических методик [9, 15]. Ведущий принцип состоит в восстановлении нормальной аэродинамики полости носа и околоносовых пазух. Возможности современной эндоскопической и микроскопической ринохирургии позволяют максимально щадяще устранить анатомические деформации внутриносовых структур и обеспечить доступ к пораженным пазухам [3, 35]. Однако основным видом лечения всех форм хронического синусита, за исключением одностороннего полипозного поражения пазухи, становится местная, а при необходимости — системная глюкокортикостероидная терапия в сочетании с орошениями и промываниями полости носа растворами хлорида натрия или морской соли (табл. 1, 2). Применение носовых душей — простой, безопасный и эффективный метод базового лечения хронического риносинусита без полипов (для взрослых уровень доказательности Ia, уровень рекомендаций A), хронического риносинусита с полипами (для взрослых уровень доказательности Ib, уровень рекомендаций D). Он также применяется в послеоперационном периоде (для взрослых без полипов уровень доказательности Ia, уровень рекомендаций A, для взрослых с полипами уровень доказательности «нет данных», уровень рекомендаций D).

Для орошений и промываний используются изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия — физиологический раствор, изотонический (0,8–1,1%) раствор морской соли (изотоническая морская вода), а также гипертонические (1,9–2,3%) растворы морской соли (гипертоническая морская вода). Специально разрабо-



танные устройства для ирригационной терапии позволяют осуществлять равномерное орошение (увлажнение) слизистой оболочки и промывание полости носа под разным давлением и с различной интенсивностью. Накоплен достаточный опыт использования указанных растворов в комплексном лечении острого риносинусита у взрослых и детей, при сочетании риносинусита с тубарной дисфункцией и аденоидитом, в качестве профилактики заболеваемости в сезон ОРВИ [36–39]. С помощью элиминационно-ирригационной терапии происходит механическое удаление из носовых ходов и со слизистой оболочки полости носа частиц пыли, сгустков слизи, корок, патогенов и аллергенов, продуктов воспаления. При использовании растворов морской воды, содержащиеся в ней соли и микроэлементы активируют восстановительные процессы в клетках, способствуют улучшению работы слизистых желез и нормализации мукоцилиарного транспорта, что особенно важно при хроническом и рецидивирующем риносинусите. Преимущество изотонических солевых растворов состоит в возможности их длительного использования в качестве поддерживающей терапии [40]. Деконгестив-

ный эффект, реализующийся за счет явления осмоса, позволяет улучшить функционирование соустьев околоносовых пазух, улучшить носовую аэродинамику [41]. Закономерна большая выраженность деконгестивного эффекта при использовании более концентрированных солевых растворов [42]. Установлено, что выраженность противоотечного эффекта гипертонического раствора стерильной морской воды с концентрацией NaCl 19–23 г/л (1,9–2,3%) по сравнению с использованием 0,1% раствора ксилометазолина через 15 мин была меньше, через 1 ч – сравнима, а на 3-и и 7-е сутки превосходила эффект от использования сосудосуживающего спрея [43]. Деконгестивный эффект гипертонических растворов способствует более быстрому купированию обструкции носа, ринореи, кашля, головной боли, что обосновывает их применение при рецидивирующем и хроническом риносинусите.

Важным свойством солевых растворов является их противомикробное действие. В растворе морской соли оно обеспечивается несколькими механизмами: механическим смыванием патогена с поверхности слизистой оболочки, что препятствует его фиксации

Таблица 1. Уровень доказательности и рекомендаций по лечению хронического риносинусита без полипов у взрослых\*, # [9]  
Table 1. Level of evidence and recommendations for the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS) without polyps in adults\*, # [9]

Терапия	Уровень доказательности	Степень обоснованности	Уместность назначения
Топические ГКС	Ia	A	Да
Промывание изотоническим раствором	Ia	A	Да
Бактериальные лизаты (ОМ 85 BV)	Ib	A	Сомнительно
Пероральные антибиотики курсом до 4 нед	II	B	Во время обострения
Пероральные антибиотики курсом до 12 нед**	Ib	C	Да, особенно если уровень IgE не повышен
Пероральные ГКС	IV	C	Сомнительно
Муколитики	III	C	Нет
Ингибиторы протонной помпы	III	D	Нет
Деконгестанты (перорально или назально)	Нет данных	D	Нет
Исключение контакта с аллергенами	IV	D	Да
Добавление пероральных антигистаминных у лиц с аллергией	Нет данных	D	Нет
Фитотерапия	Нет данных	D	Нет
Иммунотерапия	Нет данных	D	Нет
Пробиотики	Ib(–)	A(–)	Нет
Топические противогрибковые средства	Ib(–)	A(–)	Нет
Системные противогрибковые средства	Нет данных	A(–)	Нет
Антибиотики местно	Ib(–)	A(–)	Нет

Примечание. \* – в некоторые исследования включены пациенты с полипозным риносинуситом; # – обострение ХРС лечится так же, как острый процесс. Ib(–) – доказательство отрицательного результата, т.е. неэффективности; A(–) – уровень рекомендации A, что НЕ нужно использовать; \*\* – уровень доказательности неэффективности макролидов для лечения ХРС Ib, уровень рекомендации C, так как результаты двух плацебо-контролируемых исследований противоречивы. Имеются указания на более высокую эффективность у пациентов с ХРС при нормальном уровне IgE (уровень рекомендаций A), нет данных об уровне рекомендаций для других антибиотиков. ХРС – хронический риносинусит; ГКС – глюкокортикостероиды.

Таблица 2. Уровень доказательности и рекомендаций по лечению хронического риносинусита с полипами у взрослых\* [9, 10]  
 Table 2. Level of evidence and recommendations for the treatment of chronic rhinosinusitis with polyps in adults\* [9, 10]

Терапия	Уровень доказательности	Степень обоснованности	Уместность назначения
Топические ГКС	Ia	A	Да
Системные ГКС	Ia	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 4 нед	Ib и Ib(–)	C**	Да, но эффект незначительный
Пероральные антибиотики курсом 12 нед и более	III	C	Да, особенно если уровень IgE не повышен
Капсаицин	II	C	Нет
Ингибиторы протонной помпы	II	C	Нет
Десенсибилизация аспирином	II	C	Сомнительно
Фуросемид	III	C	Нет
Иммуномодуляторы	IV	D	Нет
Промывание изотоническим раствором	Ib, нет данных по монотерапии	D	Да, для облегчения симптомов
Антибиотики местно	Нет данных	D	Нет
Анти-интерлейкин-5	Нет данных	D	Сомнительно
Фитотерапия	Нет данных	D	Нет
Деконгестанты	Нет данных	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет
Добавление пероральных антигистаминных у пациентов с аллергией	Нет данных	D	Нет
Топические противогрибковые средства	Ia(–)	A(–)	Нет
Системные противогрибковые средства	Ib(–)Δ	A(–)	Нет
Антилейкотриены	Ib	A(–)	Нет
Анти-IgE	Ib(–)	A(–)	Нет

Примечание. \* – в некоторые исследования включены пациенты с ХРС без полипов; \*\* – как положительный, так и отрицательный результат в двух противоречащих друг другу исследованиях, уровень рекомендаций C; Ia(–) – доказательство отрицательного результата, т.е. неэффективности; A(–) – уровень рекомендаций A, что НЕ нужно использовать.; Ib(–) – исследование Ib, доказавшее неэффективность. ГКС – глюкокортикостероиды.

и колонизации, эффектом осмоса по отношению к микробной клетке, свойствами входящих в состав морской воды микроэлементов. Из 62 присутствующих в морской воде микроэлементов особое значение имеют 5: селен (Se) и цинк (Zn), активирующие выработку лизоцима и интерферона; кальций (Ca) и магний (Mg), усиливающие двигательную активность ресничек мерцательного эпителия и резистентность к внедрению патогенов; йод (I), оказывающий прямое антисептическое действие, как и хлорид натрия (NaCl). Частое использование в лечении хронического и рецидивирующего риносинусита антибактериальных средств, рост резистентности возбудителей служат дополнительными обоснованиями к использованию растворов морской соли. Активируя в организме естественные механизмы противомикробной защиты, солевые растворы способствуют сохранению микробиома.

Новые оригинальные интраназальные средства с характером распыления «душ» (давление 5,8 бар) «Аквалор®Актив софт» на основе изотонической стерильной морской воды (концентрация NaCl 0,9%) и «Аквалор®Актив форте» на основе гипертонической стерильной морской воды (концентрация NaCl 2,1%) содержат дополнительно диоксид углерода (концентрация CO<sub>2</sub> 0,4%). За счет пузырьков CO<sub>2</sub> в растворе создается эффект газированности, что оказывает разрушающее действие на биопленки, обеспечивает более тщательное очищение полости носа и доступ к патогенам. Снижается бактериальная нагрузка на слизистую оболочку полости носа, а при дополнительном использовании других топических препаратов повышается их эффективность. Средства выпускаются в двух вариантах по 50 мл и 150 мл и предназначены для орошения и промывания полости носа детям с 2 лет и взрослым.

По результатам сравнительных доклинических исследований\*, все газированные (концентрация  $\text{CO}_2$  0,4%) стерильные изотонические растворы морской воды и натрия хлорида с разными уровнями давления (4,5, 5,8 и 7,5 бар) при распылении на 24-часовые биопленки колонии *S. aureus* оказывали влияние на биохимическом уровне и снижали микробную нагрузку биопленки по сравнению с контролем. Более выраженное снижение микробной нагрузки наблюдалось после 60-минутной обработки биопленок, по сравнению с 30-минутной. Действие спрея «Аквалор®Актив софт», представленного образцом В (рис. 1), после 30-минутного воздействия оказалось более эффективным по сравнению с раствором натрия хлорида аналогичных параметров, представленного образцом А.

При ежедневном 60-минутном воздействии на 96-часовых биопленках колонии *S. aureus* все газированные назальные спреи оказали антибиопленочное действие. У образца В (рис. 2), представленного спреем «Аквалор®Актив софт», эффективность оказалась выше, чем у образца А — раствора натрия хлорида аналогичных параметров.

Способность газированных спреев к растворению биопленок оценивалась после однократной обработки 24-часовых образцов (табл. 3) в течение 1

с с расстояния 3 см. Так, при ежедневных обработках 96-часовых биопленок в течение 4 дней (табл. 4) все газированные назальные спреи оказались способными растворять и удалять биопленки с поверхности мембраны, имитирующей поверхность носовой полости. Большие части биопленок растворялись и обнаруживались в лунках. Микробная нагрузка биопленок на мембранах снизилась при однократном воздействии всеми спреями более чем на 98%, при воздействии спреями А, В, Е — более чем на 99%. При ежедневной обработке в течение 4 дней снижение микробной нагрузки биопленок наблюдалось при действии всех образцов газированных спреев более чем на 99%.

Макроскопически после обработки газированными назальными спреями в течение 1 с основная часть биопленок растворилась во всех образцах. Наибольший редуцирующий эффект на 24-часовые зрелые биопленки оказывали назальные спреи А, С и D, после повторных обработок — при использовании назальных спреев А, В, С и D.

Анализ результатов исследования свидетельствует, что новые активные формы на основе газированных назальных спреев обладают способностью к разрушению биопленок и снижению их микробной нагрузки,

Таблица 3. Микробная нагрузка (log КОЕ/мл) биопленки на мембранах и в лунках после растворения, последовавшего за обработкой назальными спреями\*

Table 3. Microbial load (log CFU/ml) of biofilm on membranes and in wells after dissolution following treatment with nasal sprays\*

Продукт	Однократная обработка				Ежедневные обработки: 4 дня			
	мембраны (log КОЕ/мл)		лунки		мембраны (log КОЕ/мл)		лунки (log КОЕ/мл)	
	среднее	СО	среднее	СО	среднее	СО	среднее	СО
А	8,5	0,3	10,6	0,1	8,6	0,1	11,0	0,1
В	8,9	0,1	10,6	0,0	8,6	0,2	10,9	ОП
С	9,1	0,1	10,2	0,1	9,1	0,1	11,0	0,1
Д	9,2	0,1	9,9	0,3	8,8	0,1	10,4	0,9
Е	8,6	0,2	10,5	0,1	8,6	0,2	10,9	0,1
Контрольная биопленка	11,0	0,2	Н/П	Н/П	12,0	0,1	Н/П	Н/П

Примечание. СО — стандартное отклонение; Н/П — неприменимо.

Таблица 4. Сокращение биопленок (в логарифмическом и процентном выражении) по сравнению с необработанной контрольной биопленкой\*

Table 4. The reduction of biofilms (in the logarithmic and percentage terms) compared with the untreated control biofilm\*

Продукт	Однократная обработка		Ежедневные обработки: 4 дня	
	логарифмическое снижение	процентное снижение	логарифмическое снижение	процентное снижение
А	2,51	99,69	3,38	99,96
В	2,06	99,13	3,35	99,96
С	1,86	98,60	2,86	99,86
Д	1,73	98,12	3,17	99,93
Е	2,31	99,51	3,36	99,96

\* Отчет об исследовании влияния «Аквалор®Актив софт» на микробную биопленку в полости носа. Аурена Лабораториз, Швеция, 2016. [Report on the study of the effect of «Aqualor®Active soft» for microbial biofilm in the nasal cavity. Aurena Laboratories. Sweden. 2016. (in Russ.)]

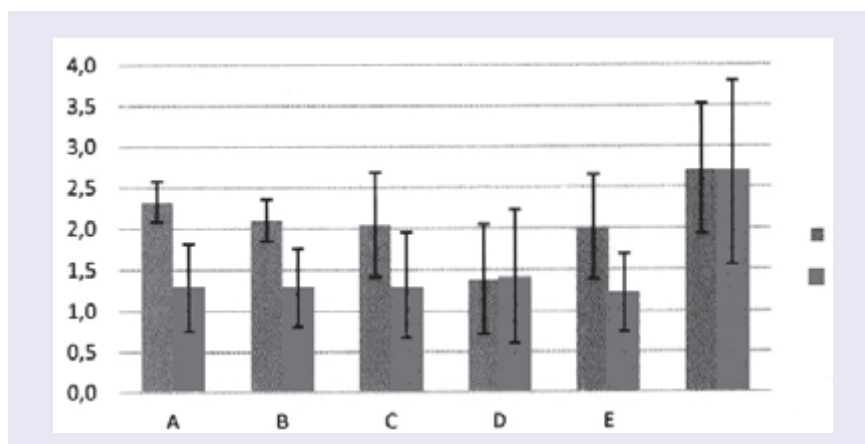


Рис. 1. Окрашивание кристаллическим фиолетовым 24-часовых биопленок после 30- или 60-минутной обработки назальными спреями А, В, С, D и Е.\*

Fig. 1. Crystal violet staining of 24-hour biofilms after 30-minute or 60-minute treatment with nasal sprays A, B, C, D and E.\*

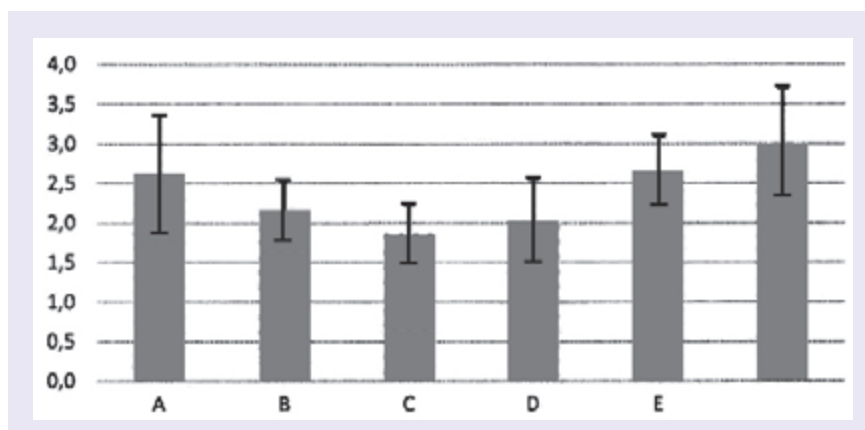


Рис. 2. Окрашивание кристаллическим фиолетовым 96-часовых биопленок, которые обрабатывали назальными спреями ежедневно в течение 60 минут: А, В, С, D и Е.\*

Fig. 2. Crystal violet staining of 96-hour biofilms that were treated with nasal sprays daily for 60 minutes: A, B, C, D and E.\*

что целесообразно использовать в лечении риносинуситов, особенно хронических и рецидивирующих. Интраназальное средство «Аквалор®Актив софт» на основе изотонической стерильной морской воды (концентрация NaCl 0,9%, концентрация CO<sub>2</sub> 0,4%), обладая преимуществами новых активных форм для элиминационно-ирригационной терапии, сохраняет и все полезные качества своих предшественников линейки стерильных растворов морской воды, что делает его выбор предпочтительным.

## Выводы

1. Высокие заболеваемость и распространенность риносинусита в популяции обосновывают необходимость совершенствования и внедрения в практическое здравоохранение новых методов лечения и профилактики.

2. Сохранение и даже увеличение доли пациентов с рецидивирующим и хроническим риносинуситом, часто имеющих в анамнезе хирургическое лечение

и неоднократные курсы антибактериальных препаратов, побуждает к более активному использованию патогенетически обоснованной терапии.

3. Значение биопленок в формировании антибактериальной резистентности патогенной микрофлоры полости носа и околоносовых пазух, пролонгировании, рецидивировании и хроническом течении воспаления определяет важную роль их элиминации как патогенетически обоснованного метода лечения.

4. Новая активная элиминационно-ирригационная интраназальная терапия с применением средства «Аквалор®Актив софт», содержащего газированный изотонический раствор стерильной морской воды (концентрация NaCl 0,9%; концентрация CO<sub>2</sub> 0,4%), обеспечивает разрушение биопленок и значительное снижение микробной нагрузки, что целесообразно использовать при лечении больных риносинуситом, особенно рецидивирующего и хронического течения.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Krampner M. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis executive summary. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery* 2015; 152(4): 598–609.
2. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов. РМЖ 2014; 9: 650–653. [Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Algorithm for the use of herbal remedies in the treatment of rhinosinusitis RMJ 2014; 9: 650–653 (in Russ.)]
3. Пискунов Г.З. Полипозный риносинусит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 96. [Piskunov G.Z. Polypous rhinosinusitis. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 96. (in Russ.)]
4. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. Современные проблемы науки и образования 2019; 3: 188. [Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Schneider N.A., Gaidukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2019; 3: 188 (in Russ.)]
5. Карпова Е.П., Вагина Е.Е., Емельянова М.П. Хронический синусит у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(2): 110–112. [Karpova E.P., Vagina E.E., Emelyanova M.P. Chronic sinusitis in children. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2016; 95(2): 110–112. (in Russ.)]
6. Антимикробная терапия по Дж. Сэнфорду. Под ред. Д. Гилберта. М.: Гранат, 2013; 640. [Antimicrobial Therapy by J. Sanford. D. Gilbert (ed.). Moscow: Granat, 2013; 640. (in Russ.)]
7. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Захарова А.Ф., Хамзалиева Р.Б., Рынков Д.А. Структура заболеваемости детей с госпитальной патологией ЛОР-органов по результатам мониторинга детских стационаров Москвы. Вестник оториноларингологии 2015; (80); 4: 65–68. [Kryukov A.I., Ivoilov A.Yu., Zakharova A.F., Khamzalieva R.B., Rynkov D.A. The structure of childhood diseases in the patients presenting with hospital-acquired ENT pathology estimated based on the results of monitoring children's hospitals in Moscow. *Vestnik otorinolaringologii* (Bulletin of Otorhinolaryngology) 2015; 80 (4): 65–68. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201580465-68
8. Meltzer E.O., Hamilos D.L. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clinic Proc* 2011; 86(5): 427–443. DOI: 10.4065/mcp.2010.0392
9. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50(Suppl 23): 1–299. DOI: 10.4193/Rhino50E2
10. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8): e72–e112. DOI: 10.1093/cid/cir1043
11. Пискунов И.С., Пискунов В.С. Клиническая анатомия решетчатой и клиновидной костей и формирующихся в них пазух. Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2011; 296. [Piskunov I.S., Piskunov V.S. Clinical anatomy of the ethmoid and sphenoid bones and the sinuses that form in them. Kursk, 2011; 296. (in Russ.)]
12. Кривопапов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). Российская ринология 2016; 2: 39–45. [Krivopalov A.A. Definitions, classifications, etiology and epidemiology of rhinosinusitis (literature review). *Rossiiskaya rinologiya* (Russian rhinology) 2016; 2: 39–45. (in Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino201624239-45
13. Меркулов О.А., Овчинников А.Ю. EPOS 2007 и 2012: применимы ли рекомендации европейских экспертов в российской практике? Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология 2014; 40 (специальный выпуск): 44–46. [Merkulov O.A., Ovchinnikov A.Yu. EPOS 2007 and 2012: are the recommendations of European experts applicable in Russian practice? *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya* 2014; 40 (special issue): 44–46. (in Russ.)]
14. Острый синусит. Методические рекомендации. Под ред. С.В. Рязанцева. СПб: Полифорум Групп, 2018; 36. [Acute sinusitis. Guidelines. S.V. Ryzantsev (ed.). SPb.: Polyforum Group, 2018; 36. (in Russ.)]
15. Рязанцев С.В., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Карнеева О.В. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. М.-СПб., 2014; 20. [Ryzantsev S.V., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Karneeva O.V. Polypous rhinosinusitis. Clinical recommendations. Moscow-SPb, 2014; 20. (in Russ.)]
16. Hastan D., Fokkens W., Bachert C., Newson R., Bislimovska J., Bockelbrink A. et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy* 2011; 66(9): 1216–1223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x
17. Lanza D.C., Kennedy D.W. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(3 Pt 2): S1–S7. DOI: 10.1016/s0194-5998(97)70001-9
18. Anselmo-Lima W.T., Sakano E., Tamashiro E., Nunes A.A., Fernandes A.M., Pereira E.A. et al. Rhinosinusitis: evidence and experience. A summary. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 81(1): 8–18. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.01.003
19. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Риносинусит. М.: МИА; 2013; 168. [Piskunov S.Z., Piskunov G.Z. Rhinosinusitis. Moscow: MIA, 2013; 18. (in Russ.)]
20. Agarwal A., Hopkins R., Golden W. Acute bacterial rhinosinusitis in adults. *Int Med N* 2012; 45(18): 24. DOI: 10.1016/s1097-8690(12)70783-7
21. Рязанцев С.В., Хамгужеева Н.Н., Еремин С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом цефдиторен. Медицинский совет 2017; 8: 50–52. [Ryzantsev S.V., Khamgushkeeva N.N., Eremin S.A. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis with cefditoren. *Meditsinskii sovet* (Medical council) 2017; 8: 50–52. (in Russ.)]
22. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Шадрин Г.Б. и др. Эффективность цефдиторена в лечении острого гнойного синусита. Медицинский совет 2016; 18: 10–13. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Yushkina M.A., Shadrin G.B. et al. The effectiveness of cefditoren in the treatment of acute purulent sinusitis. *Meditsinskii sovet* (Medical council) 2016; 18: 10–13. (in Russ.)]
23. Морозова О.В. Роль грибковой инфекции в этиологии риносинуситов. Практическая медицина 2012; 2: 201–204. [Morozova O.V. The role of fungal infection in the etiology of rhinosinusitis. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 2: 201–204. (in Russ.)]
24. Kim M., Rha K.-S. Isolated sphenoid sinus fungus ball: a retrospective study conducted at a tertiary care referral center in Korea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(6): 2453–2459.
25. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90(5): 96–101. [Martynova I.V., Karpova E.P., Kapranov N.I. Modern possibilities of effective conservative treatment of chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2011; 90(5): 96–101. (in Russ.)]
26. Карпова Е.П., Вагина Е.Е., Емельянова М.П. Хронический риносинусит у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(2): 110–112. [Karpova E.P., Vagina E.E., Emelyanova M.P. Chronic rhinosinusitis in children. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2016; 95(2): 110–112. (in Russ.)]

- ya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2016; 95(2): 110–112. (in Russ.)]
27. Еременко Ю.Е. Возрастные особенности течения хронического полипозного риносинусита. Медицинский совет 2017; 19: 80–83. [Eremenko Yu.E. Age features of the course of chronic polyposous rhinosinusitis. Meditsinskii sovet (Medical council) 2017; 19: 80–83. (in Russ.)]
  28. Boase S., Foreman A., Cleland E. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. BMC Infect Dis 2013; 13: 210.
  29. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ 2018; 8(1): 19–27. [Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the intricacies of interaction. RMG 2018; 8(1): 19–27. (in Russ.)]
  30. Кочетков П.А., Орданян А.Б., Луничева А.А. К вопросу о патогенезе изолированного неинвазивного грибкового сфеноидита. Медицинский совет 2018; 8: 52–57. [Kochetkov P.A., Ordanyan A.B., Lunicheva A.A. To the question of the pathogenesis of isolated non-invasive fungal sphenoiditis. Meditsinskii sovet (Medical council) 2018; 8: 52–57. (in Russ.)]
  31. Карпова Е.П., Мартынова И.В. Лечение риносинуситов у детей с муковисцидозом. Российская оториноларингология 2011; 3(52): 90–94. [Karpova E.P., Martynova I.V. Treatment of rhinosinusitis in children with cystic fibrosis. Rossiiskaya otorinolaringologiya (Russian otorhinolaryngology) 2011; 3(52): 90–94. (in Russ.)]
  32. Hoffmans R., Schermer T., van Weel C., Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. Prim Care Respir J 2011; 20(1): 64–70. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00064
  33. Ocampo C.J., Peters A.T. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. Am J Rhinol Allergy 2013; 27(1): 34–38. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3831
  34. Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Чернушевич И.И., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Артюшкин С.А. и др. Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями. Медицинский совет 2017; 8: 29–31. [Krivopalov A.A., Yanov Yu.K., Chernushevich I.I., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Artyushkin S.A. et al. The algorithm for providing medical care to patients with otogenic and rhinosinusogenic purulent-inflammatory intracranial complications. Meditsinskii sovet (Medical council) 2017; 8: 29–31. (in Russ.)]
  35. Бессапошный С.Б., Гасюк Ю.А., Лобурец В.В. Клинико-морфологические аспекты риносинуситов. Под ред. С.Б. Бессапошного. Киев: ООО «Вістка», 2013; 150. [Besshapochnyy S.B., Gasyuk Yu.A., Loburets V.V. Clinical and morphological aspects of rhinosinusitis. S.B. Besshapochnyy (ed.). Kiev: Vistka, 2013; 150. (in Russ.)]
  36. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Мачулин А.И., Яновский В.В. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей. РМЖ 2017; 19: 1357–1359. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Yu. Machulin A.I., Yanovsky V.V. The use of topical therapy in the treatment of rhinosinusitis in children. RMG 2017; 19: 1357–1359. (in Russ.)]
  37. Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Карпычева И.Е. Безопасность ирригационной терапии полости носа при тубарной дисфункции у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2012; 29: 24–26. [Karpova E.P., Tulupov D.A., Karpycheva I.E. The safety of irrigation therapy of the nasal cavity with tubular dysfunction in children. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya 2012; 29: 24–26. (in Russ.)]
  38. Рязанцев С.В., Фанта И.В., Павлова С.С. Патогенетическая терапия риносинуситов в практике врача-оториноларинголога. Медицинский совет 2019; 6: 68–73. [Ryazantsev S.V., Fanta I.V., Pavlova S.S. Pathogenetic therapy of rhinosinusitis in the practice of an otorhinolaryngologist. Meditsinskii sovet (Medical council) 2019; 6: 68–73. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-68-73
  39. Богомилский М.Р., Радзиг Е.Ю., Шкляр Д.В. Эффективность гипертонических растворов в лечении острых неосложненных риносинуситов у детей. Вопросы современной педиатрии 2011; 5: 124–135. [Bogomilsky M.R., Radzig E.Yu., Shklyar D.V. The effectiveness of hypertonic solutions in the treatment of acute uncomplicated rhinosinusitis in children. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current pediatrics) 2011; 5: 124–135. (in Russ.)]
  40. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гаращенко Т.И. Дифференцированный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии. Медицинский совет 2015; 3: 24–27. [Tarasova G.D. Mirzabekyan E.V., Garashchenko T.I. Differentiated approach to the use of irrigation and elimination therapy. Meditsinskii sovet (Medical council) 2015; 3: 24–27. (in Russ.)]
  41. Радзиг Е.Ю., Злобина Н.В. Назальная обструкция: причины и способы лечения. РМЖ 2017; 5: 340–344. [Radzig E.Yu., Zlobina N.V. Nasal obstruction: causes and methods of treatment. RMG 2017; 5: 340–344. (in Russ.)]
  42. Casale M., Moffa A., Cassano M., Carinci F., Lopez M.A., Trecca E.M.C. et al. Saline nasal irrigations for chronic rhinosinusitis: From everyday practice to evidence-based medicine. An update. Int J Immunopathol Pharmacol 2018; 32: 2058738418802676. DOI: 10.1177/2058738418802676
  43. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Тулина А.С., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В., Лазарева С.И. и др. Сравнительная эффективность различных методов терапии острого инфекционного риносинусита у детей. Вопросы практической педиатрии 2017; 12: 6: 31–39. [Garashchenko T.I., Tarasova G. D., Tulin A. S., Ilyenko L. I., Garashchenko M. V., Lazareva S. I. et al. Comparative effectiveness of various methods of treatment of acute infectious rhinosinusitis in children. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2017; 12: 6: 31–39. (in Russ.)]

Поступила: 28.05.20

Received on: 2020.05.28

### Благодарность

Авторы благодарят АО «Нижфарм» за предоставление отчета об эффективности «Аквалор® Актив Софт» в отношении биопленок, потребовавшегося для подготовки данной публикации.

### Конфликт интересов:

Авторы статьи заявляют об отсутствии иного возможного конфликта интересов.

### Gratitude

The authors thank Nizhpharm JSC for providing a report on the effectiveness of Aqualor® Active Soft regarding biofilms required for the preparation of this publication

### Conflict of interest:

The authors of the article declare that there is no other possible conflict of interest.

## Мизерницкая Ольга Николаевна (к 100-летию со дня рождения)

М.М. Абелевич<sup>1</sup>, Я.И. Жаков<sup>2</sup>, Ю.Л. Мизерницкий<sup>3</sup>, А.Ф. Неретина<sup>4</sup>, Р.Н. Терлецкая<sup>5</sup>, А.Н. Узунова<sup>6</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;<sup>2</sup>Медицинский институт БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;<sup>3</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;<sup>5</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, РоссияMizernitskaya Olga Nikolaevna (to the 100<sup>th</sup> anniversary of birth)M.M. Abelevich<sup>1</sup>, Y.I. Zhakov<sup>2</sup>, Yu.L. Mizernitsky<sup>3</sup>, A.F. Neretina<sup>4</sup>, R.N. Terletskaia<sup>5</sup>, A.N. Uzunova<sup>6</sup><sup>1</sup>Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;<sup>2</sup>Medical Institute of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra Surgut State University, Surgut, Russia<sup>3</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>4</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;<sup>5</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;<sup>6</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Статья, приуроченная к 100-летию со дня рождения Ольги Николаевны Мизерницкой, посвящена ее вкладу в отечественную пульмонологию и аллергологию детского возраста, приоткрывает малоизвестные страницы истории отечественной педиатрии. Профессиональный и творческий путь Ольги Николаевны явились характерным отражением непростого времени. Она внесла весомый вклад в научное развитие педиатрии, детской аллергологии и пульмонологии, более 16 лет была главным внештатным детским аллергологом и пульмонологом Москвы, воспитала плеяду учеников, оставила неизгладимый след в истории Научно-исследовательского клинического института педиатрии и в педиатрической науке в целом. Главными направлениями научно-практической и организаторской деятельности Ольги Николаевны Мизерницкой были инфекционно-воспалительные (пневмонии) и аллергические (бронхиальная астма) заболевания легких у детей раннего возраста. Ею опубликовано более 130 научных трудов, в том числе монография и главы в 7 монографиях, множество методических писем и рекомендаций, подготовлено 6 кандидатов медицинских наук. В статье приводятся наиболее значимые аспекты научной и организационной деятельности О.Н. Мизерницкой, библиографические данные, отмечаются ее незаурядные свойства отзывчивого и доброго человека. Ее непростая биография и творческий путь созвучны поступки страны и служат примером для современных поколений медиков.

**Ключевые слова:** дети, история педиатрии, детская аллергология, детская пульмонология, Мизерницкая Ольга Николаевна.

**Для цитирования:** Абелевич М.М., Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Неретина А.Ф., Терлецкая Р.Н., Узунова А.Н. Мизерницкая Ольга Николаевна (к 100-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(4): 179–185. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-179-185

This article is dedicated to the 100th anniversary of the birth of Olga Nikolaevna Mizernitskaya, it is devoted to her contribution into the Russian pulmonology and allergology of children, it reveals little-known pages in the history of Russian pediatrics. Professional and creative path of Olga Nikolaevna reflects a difficult time. She made a significant contribution to the scientific development of pediatrics, pediatric allergology and pulmonology, for more than 16 years she was the main freelance pediatric allergologist and pulmonologist in Moscow, she brought up a galaxy of students, left an indelible mark in the history of the Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and in the pediatric science in general. The main areas of scientific, practical and organizational activities of Olga Nikolaevna Mizernitskaya were infectious-inflammatory (pneumonia) and allergic (bronchial asthma) lung diseases in young children. She published more than 130 scientific works, including a monograph and chapters in 7 monographs, a variety of methodological letters and recommendations, she prepared 6 candidates of medical sciences. The article presents the most significant aspects of the scientific and organizational activities of O.N. Mizernitskaya, bibliographic data, the paper notes her extraordinary merits of extremely responsive and kind person. Her difficult biography and creative path are consonant with the steps of the country and serve as an example for modern generations of physicians.

**Key words:** children, Russian pediatric history, children's allergology, children's pulmonology, Mizernitskaya Olga Nikolaevna.

**For citation:** Abelevich M.M., Zhakov Y.I., Mizernitsky Yu.L., Neretina A.F., Terletskaia R.N., Uzunova A.N. Mizernitskaya Olga Nikolaevna (on the 100th anniversary of her birth). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(4): 179–185 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-179-185

**24** июля 2020 г. исполняется 100 лет со дня рождения Ольги Николаевны Мизерницкой. Она родилась в с. Вятские Поляны Кировской области в большой крестьянской семье. Ее жизненный путь повторил судьбы многих современников: трудное детство в далекой глубинке (отец был репрессирован и сослан на Соловки),

беспримерная тяга к знаниям, трудные школьные годы и институтская юность, война на двух фронтах, беззаветная преданность выбранной специальности, необычайная человечность и бесконечное трудолюбие [1–3].

Ольге Николаевне, которую приютила старшая сестра, посчастливилось учиться в знаменитой



«Белинке» — опытно-образцовой средней школе им. В.Г. Белинского в Казани, которая под руководством кандидата педагогических наук, в последующем заслуженного учителя школы ТАССР, большого энтузиаста и новатора Иосифа Ильича Малкина дала путевку в жизнь многим выдающимся людям. У большинства детей в школе родители были арестованы, большинство учеников остались вовсе без родителей. Однако никакой дискриминации дети «врагов народа» не подвергались, школа чем могла, помогала им материально (выделялось дополнительное питание, одежда), к ним относились чутко, поддерживали морально. Школу Ольга Николаевна окончила с отличием и поступила в Казанский медицинский институт (рис. 1, 2), ректором которого в то время был будущий министр здравоохранения РСФСР и СССР С.В. Курашов. После окончания с отличием института (в 1943 г.) она была направлена в Центральный научно-исследовательский педиатрический институт Наркомздрава РСФСР (ныне НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова), откуда в 1944 г. ушла на фронт, где была хирургом отдельной роты медицинского усиления (ОРМУ №26) полевых военно-медицинских госпиталей 5-й армии 3-го Белорусского фронта (под командованием генерала армии И.Д. Черняховского, а после его гибели — маршала А.М. Василевского). Это были очень трудные времена, о которых Ольга Николаевна, как и многие ветераны, не любила вспоминать: ожесточенные бои, масса тяжелораненых, которых приходилось оперировать на месте, под обстрелами и бомбежками в условиях прифронтовой полосы, порою по 20 ч в сутки не отходить от операционного стола (рис. 3). После успешного завершения Восточно-Прусской операции и взятия в апреле 1945 г. Кенигсберга (ныне Калининграда) 5-я

армия была переброшена на Дальний Восток. И война (уже с империалистической Японией) для Ольги Николаевны продолжилась на 1-м Дальневосточном фронте (под командованием маршала К.А. Мерецкова). Там тоже шли ожесточенные бои с отчаянно сопротивлявшимися японскими фанатиками. Ольга Николаевна принимала участие в Маньчжурской операции по разгрому миллионной Квантунской армии Японии, а после — в освобождении Харбина, Цзилина, Муданьцзяна [4]. Лишь в 1946 г. она вернулась в оставленный институт, с которым был связан весь ее дальнейший трудовой путь. Здесь она окончила ординатуру, занималась в отделе раннего возраста вопросами детского питания, закаливания, рахита и, конечно, болезнями органов дыхания, защитила кандидатскую (1957) и докторскую (1970) диссертации, посвященные актуальным проблемам детской пульмонологии и аллергологии [5, 6].

Главными направлениями научно-практической и организаторской деятельности Ольги Николаевны Мизерницкой были инфекционно-воспалительные (пневмонии) и аллергические (бронхиальная астма) заболевания легких у детей раннего возраста. Ее кандидатская диссертация, выполненная под руководством директора института проф. С.П. Борисова, была посвящена исследованию клинических проявлений затяжных и хронических неспецифических пневмоний у детей раннего возраста. И хотя концепция стадийного развития хронической пневмонии, выдвинутая проф. С.П. Борисовым, в дальнейшем не получила своего подтверждения, борьба

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Абелевич Майя Михайловна — к.м.н., доц., ветеран Приволжского исследовательского медицинского университета, e-mail: mabelev@yandex.ru

603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Жаков Ярослав Игоревич — д.м.н., проф., кафедры детских болезней Медицинского института Сургутского государственного университета, ORCID: 0000-0003-1741-8991

628412 Сургут, проспект Ленина, д. 1

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Неретина Алла Федоровна — д.м.н., проф., ветеран Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Терлецкая Римма Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории социальной педиатрии и качества жизни Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6313-3810 119991 Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

Узунова Анна Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета

454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64



**Рис. 1. О.Н. Мизерницкая (Камашева) — студентка Казанского государственного медицинского института (1938 г.).**

**Fig. 1. O.N. Mizerniskaya (Kamasheva) Kazan state medical institute student (1938).**



с пневмонией, в те и последующие годы лидировавшей в структуре детской смертности, приносила свои плоды: были усовершенствованы рентгенологические критерии диагностики пневмонии, из классификации были упразднены мелкоочаговые формы, что уменьшило гипердиагностику. Изучались и внедрялись в практику рациональные методы антибиотикотерапии (Г.Ф. Панкова, Е.В. Сорокина), коррекции антиоксидантных нарушений (А.Б. Бородин), интерферонотерапии (К.Ю. Безруков), неотложной помощи, отработывались новые технологии интенсивной терапии (И.О. Скугаревская, Т.Ф. Рябинская) [7–11]. Ольгой Николаевной и сотрудниками ее подразделения была доказана пагубность избыточной по объему инфузионной терапии и нерационального сочетания переливаемых растворов [12], что в ряде случаев приводило к смерти детей от отека головного мозга.

При активнейшем участии Ольги Николаевны была устранена одна из основных причин летальных исходов у детей от пневмонии в стационарах — наложение суперинфекции. Радикально изменил тогда ситуацию разработанный сотрудниками института и утвержденный Минздравом СССР приказ №725 от 15 июня 1983 г. «О дальнейшем совершенствовании организации медицинской помощи детям с острой пневмонией», предписывавший, в частности, госпитализировать детей с пневмонией исключительно в боксированные отделения или отдельные палаты с одновременной закладкой (ранее дети с пневмониями госпитализировались в общие

палаты) [13]. Активно разрабатывались методы восстановительного лечения, диспансерного наблюдения. Осуществление масштабного комплекса научно-практических и организационных мероприятий в рамках Республиканской комплексной целевой научно-практической программы «Снижение смертности детей от пневмонии» (1984–1990 гг.) принесло разительные результаты — пневмония ушла с первых мест в структуре младенческой смертности во всех регионах Российской Федерации. Смертность тогда снизилась в 2,5 раза [14]. Этим было доказано, что пневмония служит управляемой причиной детской смертности [12]. Научным руководителем проекта был проф. С.Ю. Каганов, однако неустоимая деятельность О.Н. Мизерницкой внесла неоценимый вклад в достижение поставленных целей, за что в числе других участников программы она была удостоена благодарности Минздрава.

Другим важнейшим направлением деятельности О.Н. Мизерницкой была проблема аллергических заболеваний легких, интерес к которой возник еще в студенческие годы, когда ей довелось быть ученицей А.Д. Адо, ставшего тогда (в 1938 г.) заведующим кафедрой патофизиологии Казанского медицинского института и увлеченно разрабатывавшего это научное направление [15]. Проблемой бронхиальной астмы у детей в Москве активно занималась С.Г. Звягинцева, тоже выпускница Казанского медицинского института, работавшая одно время в Центральном научно-исследовательском педиатрическом институте



Рис. 2. О.Н. Мизерницкая (Камашева) среди студентов Казанского государственного медицинского института (вторая слева в нижнем ряду).

Fig. 2. O.N. Mizerniskaya (Kamasheva) among the groupe of Kazan state medical institute students (second left in bottom row).

(ныне — НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова), а позднее под руководством Г.Н. Сперанского на его кафедре в ЦИУ врачей, углубленно исследовавшая этиологию, патогенез и клинические проявления бронхиальной астмы у детей и опубликовавшая первую в нашей стране монографию на эту тему — «Бронхиальная астма у детей» (1958) [6, 16]. Рукопись была высоко оценена коллегами [17]. Ольга Николаевна активно продолжила это актуальное научное направление.

Ею были детально изучены клинико-лабораторные, рентгенофункциональные особенности течения астматического бронхита у детей раннего возраста [18, 19]. Глубокий анализ и последующие многолетние наблюдения детей в катамнезе убедили, что астматический бронхит является клиническим эквивалентом бронхиальной астмы у пациентов младшего возраста. Лишь с течением времени он приобретает типичные черты бронхиальной астмы, свойственные более старшим детям и взрослым. Было доказано, что приступы у детей раннего возраста могут протекать не только в виде коротких эпизодов удушья, но и в виде затяжного астматического состояния по типу бронхита [20].

В отделе патологии раннего возраста (рук. — Т.А. Лебединская) Ольгой Николаевной были проведены исследования функционального состояния вегетативной нервной системы, органов дыхания и сердечно-сосудистой системы при бронхиальной астме у детей раннего возраста, фактически продолжившие клиническое изучение аллергии, ранее начатое в институте его научным руководителем проф. А.А. Колтыпиным (1938—1942 гг.). Были глубоко изучены доступными в то время лабораторными методами важные в патогенетическом отношении показатели динамики ацетилхолина, холинэстеразы, гистамина, гистаминопектического индекса и др. Симпатические свойства крови в то время определяли на изолированном сердце лягушки [21]. Была доказана определяющая роль отягощенной наследственности, конституциональной предрасположенности, важное значение патологического течения беременности в формировании бронхиальной астмы у детей, тесную взаимосвязь заболевания с патологией лор-органов [22]. Отмечены основные клинические особенности бронхиальной астмы в раннем возрасте (в том числе ее кашлевой вариант), затрудняющие ее раннюю диагностику. Было обращено внимание, что ателектазы при бронхиальной астме у детей не являются редкостью и встречаются значительно чаще, чем диагностируются, так же, как и летучие эозинофильные инфильтраты.

В научных работах О.Н. Мизерницкой прослежены и детально описаны закономерные клинико-функциональные изменения в различные периоды волнообразного течения бронхиальной астмы как хронического заболевания, каковым она является [20]. Описан феномен «острого легоч-



**Рис. 3. Хирург полевого военно-медицинского госпиталя О.Н. Мизерницкая (Камашева) в годы Великой Отечественной войны.**

**Fig. 3. Surgeon of the field military medical hospital O.N. Mizernitskaya (Kamasheva) during the Great Patriotic War.**

ного сердца» в приступном периоде заболевания, характерный дисбаланс вегетативной нервной системы [23]. Установлена важнейшая роль острых респираторных инфекций в качестве триггеров обострения бронхиальной астмы. Уже в те годы Ольга Николаевна акцентирует внимание на персистенцию воспалительных изменений в бронхах, что лишь спустя четверть века было озвучено и признано мировым экспертным сообществом как основополагающая концепция хронического аллергического воспаления, лежащего в основе бронхиальной астмы [24]. Были разработаны и внедрены в практику схемы купирования приступов бронхиальной астмы у детей раннего возраста имевшимися в то время средствами и методы комплексного лечения заболевания в межприступном периоде, включая курсы гистаглобулина, физиотерапевтические методы воздействия, лечебную физкультуру, массаж, пребывание в санатории [25].

Новый импульс развитию этого направления придали переезд А.Д. Адо и Л.М. Ишимовой из Казани в Москву, создание аллергологической службы и организация в 1961 г. впервые в стране Научно-исследовательской аллергологической лаборатории АМН СССР, внедрившей в практику здравоохранения методы специфической диагностики и лечения аллергических заболеваний [15]. Проводником идей А.Д. Адо в педиатрии стала, в частности, и О.Н. Мизерницкая. Только в 1970 г. (в связи с закрытием в течение нескольких лет ВАКом) Ольгой Николаевной под руководством проф. Л.М. Ишимовой и проф. С.Ю. Каганова была

успешно защищена докторская диссертация «Клиника и некоторые вопросы патогенеза бронхиальной астмы у детей раннего возраста». В связи со структурной реорганизацией и объединением отделов, созданием в результате крупного отдела пульмонологии (руководитель — проф. С.Ю. Каганов) дальнейшие исследования были продолжены в его филиале на клинической базе Детской инфекционной больницы №30 (позднее №12) Москвы (главный врач — Е.К. Сидоренко), где по инициативе О.Н. Мизерницкой было впервые в стране (с 1973 г.) открыто отделение респираторных аллергозов для детей раннего возраста. Эта больница, на базе которой тогда трудилась Ольга Николаевна и другие научные сотрудники института, долгое время была школой передового опыта и кузницей высокопрофессиональных кадров. В научных исследованиях бок о бок с сотрудниками института участвовали практически все врачи больницы (Л.В. Алексеева, И.П. Алексенко, Н.М. Бобкова, Е.Б. Бочина, Л.И. Горбунова, Т.А. Животкевич, Е.К. Залетная, Л.Ф. Фадеева, Н.И. Чеботарева, А.И. Черняк, С.Д. Шаблинская и др.). Здесь были подготовлены многие детские пульмонологи-аллергологи, до сих пор продолжающие работать не только в Москве, но и в разных уголках страны [26].

Были внедрены *in vitro* новейшие в то время методы специфической диагностики — IgE PRIST, RAST (Р.Н. Терлецкая, М.М. Орнатская), апробирована и введена специфическая гипосенсибилизация (аллергенспецифическая терапия — АСИТ) у больных бронхиальной астмой детей раннего возраста (М.М. Орнатская) [27]. С помощью специальной герметичной бодикамеры, сконструированной с участием Казанского КБ «Медбиофизприбор» (рис. 4), были выполнены одни из первых в стране исследования функции внешнего дыхания у малышей методами плетизмографии в сочетании с импедансной пневмографией, в том числе осуществлялись бронхолитические тесты с адреналином и другими бронхолитиками (Э.И. Стронгина) [28]. Показано, что бронхиальная астма у детей в большинстве случаев имеет атопический характер. Была разработана тактика лечения и наблюдения детей раннего и дошкольного возраста, больных бронхиальной астмой, включавшая методы антикоагулянтной коррекции у них гемореологических нарушений (А.И. Черняк), ингаляционной терапии [29]. Показано значение пищевой сенсибилизации при респираторной аллергии у детей (Р.Н. Терлецкая), с участием сотрудников лаборатории иммунологии (рук. — проф. Д.В. Стефани) внедрялись новейшие методы иммунологических исследований (Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций, реакции бласттрансформации лимфоцитов, торможение миграции лейкоцитов, фагоцитоза и др.), уделено специальное внимание продолжившейся в дальнейшем разработке методов дифференциального диагноза (а по сути, ранней диагностики) бронхиальной астмы в раннем детском возрасте [30]. Научно-практические разработки О.Н. Мизерницкой неодно-

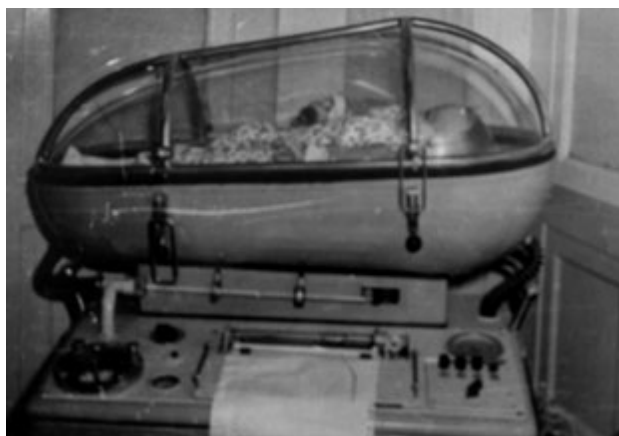


Рис. 4. Специальная бодикамера для исследования функции внешнего дыхания у малышей, конструкции ВНИИМП и Казанского конструкторского бюро «Медбиофизприбор» (60–70-е годы XX века).

Fig. 4. A special body-camera for studying the function of external respiration in babies, the design of VNIIMP and Kazan Design Bureau «Medbiofizpribor» (60–70 years XX century).

кратно награждались медалями ВДНХ. На протяжении более 16 лет она была главным внештатным детским пульмонологом и аллергологом Москвы (рис. 5). Благодаря ее энергии и энтузиазму был впервые создан Московский городской детский пульмонологический центр, объединивший в единую слаженно работающую сеть детские аллергологические и пульмонологические



Рис. 5. О.Н. Мизерницкая — главный внештатный детский пульмонолог и аллерголог г. Москвы (1978).

Fig. 5. O.N. Mizernitskaya — the main children's pulmonologist and allergologist of Moscow (1978).



кабинеты, специализированный стационар, городские детские санатории [31].

Ольга Николаевна Мизерницкая внесла весомый вклад в научное развитие педиатрии, детской аллергологии и пульмонологии. Ею опубликовано более 130 научных трудов, в том числе монография и главы в 7 монографиях, множество методических писем и рекомендаций, подготовлены 6 кандидатов медицинских наук [6, 32, 33]. По счастью, жизненный и профессиональный путь свел ее с такими выдающимися людьми своего времени, как И.И. Малкин, С.В. Курашов, А.Д. Адо, Л.М. Ишимова, А.Ф. Агафонов, С.П. Борисов, С.Г. Звягинцева, Ю.Ф. Домбровская, Т.С. Соколова, А.А. Польшер, В.И. Пыцкий, К.Ф. Ширяева, С.Ю. Каганов, Н.В. Догель, З.А. Башляева, Г.С. Грачева, Н.А. Тюрин, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев. В их ряду в канун 100-летия со дня рождения уместно вспомнить и ее светлое имя.

Более 20 лет Ольга Николаевна являлась активным членом редколлегии журнала «Медицинская сестра» (главный редактор — Е.Е. Матвеева). В течение

ряда лет Ольга Николаевна руководила подготовкой ординаторов в институте, о чем с благодарностью вспоминают ее выпускники.

Труд Ольги Николаевны Мизерницкой отмечен значком «Отличник здравоохранения», грамотами Минздрава России, орденами Красной Звезды, Великой Отечественной войны II степени, многими другими боевыми и трудовыми правительственными наградами СССР и других стран. Ольга Николаевна была великолепным клиницистом-педиатром, незаурядным ученым и организатором, а уникальные человеческие качества снискали ей заслуженную репутацию чрезвычайно отзывчивого и «генетически доброго человека».

Она умерла 11.11.2009 г., похоронена на Троекуровском кладбище в Москве, недалеко от могилы глубоко уважаемого ею академика А.Д. Адо. Коллеги и ученики будут всегда помнить об этом необыкновенном, обаятельном, светлом и сверхскромном человеке. История ее жизни созвучна поступку страны и служит примером для современных поколений медиков.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкая Ольга Николаевна (к 80-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 45(4): 4. [Mizernitskaya Olga Nikolaevna (on the occasion of the 80th birthday). Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2000; 45(4): 4. (in Russ.)]
2. Мизерницкая Ольга Николаевна (к 85-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2005; 50(4): 4. [Mizernitskaya Olga Nikolaevna (on the occasion of the 85th birthday). Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2005; 50(4): 4. (in Russ.)]
3. Мизерницкая Ольга Николаевна (к 85-летию со дня рождения). Медицинская сестра, 2005; 8: 45. [Mizernitskaya Olga Nikolaevna (on the occasion of the 85th birthday). Medicinskaya sestra, 2005; 8: 45. (in Russ.)]
4. Мизерницкая Ольга Николаевна. В кн.: Поколение победителей. М., 2006; 238. [Mizernitskaya Olga Nikolaevna. In: Generation of winners. Moscow, 2006; 238. (in Russ.)]
5. Царегородцев А.Д., Длин В.В., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). Этапы большого пути (1927–2012). Московскому НИИ педиатрии и детской хирургии — 85 лет. М.: Прессарт, 2012; 482. [Tsaregorodtsev A.D., Dlin V.V., Mizernitskiy Yu.L. (eds). Stages of a long journey (1927–2012). Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery — 85 years. Moscow: Pressart, 2012; 482. (in Russ.)]
6. Школьников М.А., Длин В.В., Царегородцев А.Д., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). С заботой о будущем (1927–2017). НИКИ педиатрии — 90 лет. М., 2017; 482. [Shkol'nikova M.A., Dlin V.V., Tsaregorodtsev A.D., Mizernitskiy Yu.L. (eds). With care for the future (1927–2017). NIKI pediatrics — 90 years. Moscow, 2017; 482. (in Russ.)]
7. Лебединская Т.А., Сотникова К.А., Мизерницкая О.Н., Догель Н.В., Громова В.Н., Юрко Г.П. Методическое письмо по профилактике, этиологии, клинике и лечению пневмоний у детей. МЗ РСФСР, 1965; 56. [Lebedinskaya T.A., Sotnikova K.A., Mizernitskaya O.N., Dogel' N.V., Gromova V.N., Yurko G.P. Methodical letter on the prevention, etiology, clinic and treatment of pneumonia in children. MZ RSFSR, 1965; 56. (in Russ.)]
8. Каганов С.Ю., Сидоренко Е.К., Мизерницкая О.Н., Рябинская Т.Ф., Алексеева Л.В. Опыт организации лечения детей с бронхо-легочной патологией в стационаре. Вopr ohr mat i det 1976; 7: 79–82. [Kaganov S.Yu., Sidorenko E.K., Mizernitskaya O.N., Ryabinskaya T.F., Alekseeva L.V. The experience of organizing the treatment of children with bronchopulmonary pathology in a hospital. Vopr ohr mat i det 1976; 7: 79–82. (in Russ.)]
9. Иошпа Л.Л., Мизерницкая О.Н., Гранова Л.В., Таточенко З.А., Рябинская Т.Ф., Юрков Е.Ф. и др. Принципы лечения и исходы тяжелых форм острой пневмонии у детей первого года жизни. Методические рекомендации. МЗ РСФСР, 1983; 24. [Ioshpa L.L., Mizernitskaya O.N., Granova L.V., Tatochenko Z.A., Ryabinskaya T.F., Yurkov E.F. et al. The principles of treatment and outcomes of severe forms of acute pneumonia in children of the first year of life. Methodical recommendation. MZ RSFSR, 1983; 24. (in Russ.)]
10. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Мизерницкая О.Н. Применение антибиотиков при бронхолегочных заболеваниях у детей. Методические рекомендации. МЗ РСФСР, 1984; 20. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Mizernitskaya O.N. The use of antibiotics for bronchopulmonary diseases in children. Methodical recommendation. MZ RSFSR, 1984; 20. (in Russ.)]
11. Рябинская Т.Ф., Мизерницкая О.Н., Панкова Г.Ф., Таточенко З.А., Стронгина Э.И., Харитонов З.Б. и др. О полисегментарных пневмониях у детей раннего возраста. Вopr ohr mat i det 1977; 4: 25–30. [Ryabinskaya T.F., Mizernitskaya O.N., Pankova G.F., Tatochenko Z.A., Strongina E.I., Haritonova Z.B. et al. About polysegmental pneumonia in young children. Vopr ohr mat i det 1977; 4: 25–30. (in Russ.)]
12. Скугаревская И.О., Мизерницкая О.Н., Мизерницкий Ю.Л., Панкова Г.Ф., Сорокина Е.В., Терлецкая Р.Н. К причинам летальных исходов от пневмонии у детей. Здравоохранение Российской Федерации 1990; 4: 11–14. [Skugarevskaya I.O., Mizernitskaya O.N., Mizernitskiy Yu.L., Pankova G.F., Sorokina E.V., Terleckaya R.N. To the causes of deaths from pneumonia in children. Zdravoochranenie Rossiiskoi Federatsii 1990; 4: 11–14. (in Russ.)]
13. Приказ МЗ СССР №725 от 15 июня 1983 г. «О дальнейшем совершенствовании организации медицинской помощи детям с острой пневмонией». [Order of the Ministry of Health of the USSR No. 725 of June 15, 1983. «On the further improvement of the organization of medical care for children with acute pneumonia». (in Russ.)] <https://base.garant.ru/4171723/>
14. Каганов С.Ю., Зелинская Д.И. Республиканская комплексная целевая научно-практическая программа «Снижение



- смертности детей от пневмонии» и ее реализация. *Вопр охр мат и дет* 1991; 4: 5–9. [Kaganov S.Yu., Zelinskaya D.I. Republican comprehensive target scientific and practical program «Reducing the mortality of children from pneumonia» and its implementation. *Vopr ohr mat i det* 1991; 4: 5–9. (in Russ.)]
15. Гушин И.С., Адо М.А. К столетию со дня рождения Андрея Дмитриевича Адо. *Рос алергол журн* 2009; 1: 5–9. [Gushchin I.S., Ado M.A. On the centenary of the birth of Andrei Dmitriyevich Ado. *Ros allergol zhurn* 2009; 1: 5–9. (in Russ.)]
  16. Звягинцева С.Г. Бронхиальная астма у детей. М.: Медгиз, 1958; 208. [Zvyagintseva S.G. Bronchial asthma in children. Moscow: Medgiz, 1958; 208. (in Russ.)]
  17. Каганов С.Ю., Мизерницкая О.Н., Макаров Н.В. Рецензия на монографию С.Г. Звягинцевой «Бронхиальная астма у детей» Медгиз, 1958. *Педиатрия* 1959; 10: 90–91. [Kaganov S.Yu., Mizernitskaya O.N., Makarov N.V. Review of the monograph S.G. Zvyagintseva «Bronchial asthma in children» Medgiz, 1958. *Pediatriya* 1959; 10: 90–91. (in Russ.)]
  18. Мизерницкая О.Н. Клиническая характеристика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Вопр охр мат и дет* 1962; 7: 34–40. [Mizernitskaya O.N. Clinical characteristics of bronchial asthma in young children. *Vopr ohr mat i det* 1962; 7: 34–40. (in Russ.)]
  19. Мизерницкая О.Н. Некоторые показатели функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей раннего возраста. *Вопр охр мат и дет* 1969; 3: 39–44. [Mizernitskaya O.N. Some indicators of external respiratory function in bronchial asthma in young children. *Vopr ohr mat i det* 1969; 3: 39–44. (in Russ.)]
  20. Мизерницкая О.Н. Некоторые особенности патогенеза и клиники бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Вопр охр мат и дет* 1964; 10: 22–26. [Mizernitskaya O.N. Some features of pathogenesis and clinic of bronchial asthma in young children. *Vopr ohr mat i det* 1964; 10: 22–26. (in Russ.)]
  21. Григорян Л.Г., Мизерницкая О.Н. Медиаторы крови при бронхиальной астме у детей раннего возраста. *Педиатрия* 1956; 4: 36–40. [Grigoryan L.G., Mizernitskaya O.N. Blood mediators in bronchial asthma in young children. *Pediatriya* 1956; 4: 36–40. (in Russ.)]
  22. Мизерницкая О.Н., Иошпа Л.Л., Прохоровская К.Н., Есипенко Н.В. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы у детей. *Вопр охр мат и дет* 1973; 3: 7–10. [Mizernitskaya O.N., Ioshpa L.L., Prozorovskaya K.N., Esipenko N.V. Clinical and genetic aspects of bronchial asthma in children. *Vopr ohr mat i det* 1973; 3: 7–10. (in Russ.)]
  23. Мизерницкая О.Н., Тальпис Б.Л., Кулагина Т.И. О функции миокарда при бронхиальной астме у детей раннего возраста. *Вопр охр мат и дет* 1973; 11: 17–21. [Mizernitskaya O.N., Tal'pis B.L., Kulagina T.I. About the function of the myocardium in bronchial asthma in young children. *Vopr ohr mat i det* 1973; 11: 17–21. (in Russ.)]
  24. GINA. — Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 95-3659, 1995; 184.
  25. Громова В.Н., Чистяков Г.М., Мизерницкая О.Н. Лечебное действие некоторых физических факторов в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия (София)* 1971; 3: 319–322. [Gromova V.N., Chistyakov G.M., Mizernitskaya O.N. Therapeutic effect of certain physical factors in the complex therapy of bronchial asthma in children. *Pediatriya (Sofiya)* 1971; 3: 319–322. (in Russ.)]
  26. Мизерницкая О.Н., Сидоренко Е.К., Черняк А.И., Орнатская М.М., Терлецкая Р.Н., Чеботарева Н.И. Опыт работы отделения респираторных аллергозов для детей раннего возраста. *Здравооохр Рос Федерации* 1979; 4: 30–34. [Mizernitskaya O.N., Sidorenko E.K., Chernyak A.I., Ornatskaya M.M., Terleckaya R.N., Chebotaryova N.I. Experience in the Department of respiratory allergoses for young children. *Zdravoohr Ros Federacii* 1979; 4: 30–34. (in Russ.)]
  27. Орнатская М.М., Мизерницкая О.Н. Клинические аспекты специфической гипосенсибилизации при бронхиальной астме у детей первых лет жизни. *Вопр охр мат и дет* 1977; 7: 21–24. [Ornatskaya M.M., Mizernitskaya O.N. Clinical aspects of specific hyposensitization in bronchial asthma in children of the first years of life. *Vopr ohr mat i det* 1977; 7: 21–24. (in Russ.)]
  28. Мизерницкая О.Н., Орнатская М.М., Дубовик Н.Ф., Балева Л.С., Стронгина Э.И., Савченко З.А. Клинико-патогенетические особенности астматического синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. *Педиатрия* 1975; 1: 20–25. [Mizernitskaya O.N., Ornatskaya M.M., Dubovik N.F., Baleva L.S., Strongina E.I., Savchenko Z.A. Clinical and pathogenetic features of asthmatic syndrome in acute respiratory viral infections in young children. *Pediatriya* 1975; 1: 20–25. (in Russ.)]
  29. Мизерницкая О.Н., Черняк А.И., Орнатская М.М., Каганов С.Ю. Принципы интенсивной терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей раннего возраста. Методические рекомендации. М., 1988; 16. [Mizernitskaya O.N., Chernyak A.I., Ornatskaya M.M., Kaganov S.Yu. Principles of intensive therapy for severe bronchial asthma in young children. Methodical recommendation. Moscow, 1988; 16. (in Russ.)]
  30. Орнатская М.М., Мизерницкая О.Н., Терлецкая Р.Н., Стронгина Э.И., Мизерницкий Ю.Л., Костюченко М.В. и др. Клинико-функциональная характеристика обструктивного синдрома при острой респираторной вирусной инфекции у детей раннего возраста. *Вопр охр мат и дет* 1987; 4: 27–32. [Ornatskaya M.M., Mizernitskaya O.N., Terleckaya R.N., Strongina E.I., Mizernitskiy Yu.L., Kostyuchenko M.V. et al. Clinical and functional characteristics of obstructive syndrome in acute respiratory viral infection in young children. *Vopr ohr mat i det* 1987; 4: 27–32. (in Russ.)]
  31. Организация работы пульмонологического педиатрического центра. Под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медицина, 1982; 128. [Organization of work of the pulmonological pediatric center. S.Yu. Kaganov (ed.). Moscow: Meditsina, 1982; 128. (in Russ.)]
  32. Домбровская Ю.Ф., Каганов С.Ю., Чистяков Г.М., Мизерницкая О.Н. Респираторные аллергозы. В кн.: Руководство по пульмонологии детского возраста. Под ред. Ю.Ф. Домбровской. М., 1978; 334–351. [Dombrovskaya Yu.F., Kaganov S.Yu., Chistyakov G.M., Mizernitskaya O.N. Respiratory allergoses. In: Guide to pediatric pulmonology. Yu.F. Dombrovskaya (ed.). Moscow, 1978; 334–351. (in Russ.)]
  33. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Голикова Т.М., Мизерницкая О.Н., Чистяков Г.М. Хронические заболевания легких у детей и критерии их диагностики. М.: Медицина, 1979; 248. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Golikova T.M., Mizernitskaya O.N., Chistyakov G.M. Chronic lung diseases in children and criteria for their diagnosis. Moscow: Meditsina, 1979; 248. (in Russ.)]

Поступила: 17.04.20

Received on: 2020.04.17

# 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.

**Куросурф®** в стартовой дозе 200 мг/кг методом LISA\* в сочетании со стратегией раннего введения (при  $FiO_2 > 30\%$ ) улучшает результаты СРАР терапии, достоверно снижая риски смерти, развития БЛД и перевода на ИВЛ<sup>1,2</sup>



Куросурф® – **единственный сурфактант**, одобренный для введения методом LISA\* в стартовой дозе 200 мг/кг<sup>3</sup>

Прост и удобен в применении<sup>1,2</sup>

### Краткая информация о препарате Куросурф®

**Регистрационный номер:** П №015827/01. **Торговое название:** КУРОСУРФ®. **Лекарственная форма:** суспензия для эндотрахеального введения. **Состав:** 1 флакон 1,5 мл содержит: активный компонент — порактант альфа 120 мг, вспомогательные вещества — натрия хлорид, вода для инъекций. **Показания:** лечение РДС у недоношенных детей; профилактика РДС у недоношенных новорожденных с риском его развития. **Методика применения препарата:** перед употреблением флакон следует нагреть до комнатной температуры, например, держа его в руке несколько минут, осторожно (без встряхивания) переворачивая флакон несколько раз вверх и вниз дном для получения гомогенной суспензии. Суспензия набирается из флакона с использованием стерильной иглы и шприца и вводится одним из указанных способов: 1) Отсоедините ребенка на мгновение от аппарата ИВЛ и через эндотрахеальную трубку введите однократно болюсно в нижнюю часть трахеи суспензию в дозе 1,25–2,5 мл/кг (100–200 мг/кг) массы тела. Проведите в течение приблизительно 1 минуты ручную вентиляцию легких с помощью дыхательного мешка и затем вновь подсоедините ребенка к аппарату ИВЛ с теми же настройками, что и до введения препарата. При необходимости введения дополнительных доз (1,25 мл/кг, что эквивалентно 100 мг/кг) они могут быть введены тем же способом. 2) Не отсоединяя ребенка от аппарата ИВЛ, введите однократно болюсно 1,25–2,5 мл/кг (100–200 мг/кг) суспензии непосредственно в нижний отдел трахеи, пропуская катетер через аспирационное отверстие в эндотрахеальную трубку. При необходимости введения дополнительных доз (1,25 мл/кг, что эквивалентно 100 мг/кг) они могут быть введены тем же способом. 3) Интубация, введение сурфактанта, экстубация (удаление интубационной трубки — INSURE). Дозы те же, что и при способах введения 1) и 2). Применяется ручная вентиляция легких с помощью дыхательного мешка после введения сурфактанта, после экстубации может быть применено создание постоянного положительного давления (ППД) через носовые канюли. 4) Менее инвазивное введение сурфактанта через тонкий катетер (LISA). Дозы соответствуют указанным в пунктах 1), 2) и 3). Катетер малого диаметра, обеспечивающий возможность постоянного спонтанного дыхания, вводится в трахею ребенка, находящегося на режиме ППД с прямой визуализацией голосовых связок с помощью ларингоскопа. Инстилляцию препарата Куросурф® проводят в виде однократного болюсного введения в течение 0,5–3 мин. После инстилляций препарата тонкий катетер немедленно удаляется. В течение всей процедуры следует проводить ППД-терапию. Для этого метода введения следует использовать тонкие катетеры с маркировкой CE. Также, во избежание гипероксии, рекомендуется проводить постоянный чрескожный мониторинг давления кислорода в крови ( $PO_2$ ) или насыщения крови кислородом. **Дозировка:** препарат Куросурф® должен вводиться только в стационаре врачами, имеющими подготовку и опыт интенсивной терапии новорожденных, а также при наличии в стационаре соответствующего оборудования для ИВЛ и мониторинга состояния новорожденных с РДС. **Лечение РДС:** начальная разовая доза — 100–200 мг/кг (1,25–2,5 мл/кг) однократно болюсно. При необходимости применяют одну или две дополнительные дозы по 100 мг/кг с интервалом 12 ч. Максимальная общая доза — 300–400 мг/кг. **Профилактика:** препарат в разовой дозе — 100–200 мг/кг (1,25–2,5 мл/кг) ввести в течение первых 15 минут после рождения ребенка с подозрением на возможное развитие РДС. **Дополнительные дозы препарата 100 мг/кг могут вводиться через 6–12 часов.** В случае установления диагноза РДС и необходимости проведения ИВЛ введение препарата (по 100 мг/кг) продолжают с 12-часовым интервалом. Максимальная общая доза — 300–400 мг/кг. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. **Побочное действие:** Нечасто: пневмоторакс, сепсис. Редко: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхолегочная дисплазия, легочное кровотечение, снижение насыщения крови кислородом. Частота не известна: гипероксия, неонатальный цианоз, апноэ, отклонение от нормы энцефалограммы. **Особые указания:** до начала лечения препаратом Куросурф® общее состояние ребенка должно быть стабилизировано. Также рекомендуется коррекция ацидоза, артериальной гипертензии, анемии, гипогликемии и гипотермии. Если после введения дозы дыхание ухудшится, проверьте эндотрахеальную трубку на наличие сплизистых пробок. Применение у недоношенных детей с тяжелой гипотензией не изучалось. В случае эпизодов брадикардии, гипотонии и пониженного насыщения крови кислородом следует прекратить применение препарата Куросурф® и принять соответствующие меры для нормализации частоты сердечных сокращений. После введения препарата податливость легких к растяжению и оксигенация могут быстро улучшиться, требуя быстрой регуляции настроек аппарата искусственной вентиляции. При использовании LISA наблюдалось увеличение частоты брадикардии, апноэ и снижения насыщения крови кислородом. Эти явления обычно были кратковременными и проходили без последствий и легко купировались. Если эти явления стали серьезными, следует прекратить введение сурфактанта и лечить осложнения.

\*LISA (англ. less invasive surfactant administration) — менее инвазивное введение сурфактанта

1. Aguilar. M it coaut. Acta Paediatr. 2014 Jun; 103(6):c229-33. 2. Sweet D.G. et al. European Consensus Guideline?, on the Management of Respiratory Distress Syndrome — 2019 Update. Neonatology 2019; 115:432-450. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата П №015827/01 — 13082018.

ООО «Къези Фармасьютикалс»

127015, Москва, ул. Вятская, 27, стр. 13 (фактический адрес)  
127055, Москва, ул. Лесная, 43 (юридический адрес)

Тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11  
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru





# СИНАГИС® ПАЛИВИЗУМАБ

раствор для внутримышечного введения



## Синагис® позволяет обеспечивать защиту

### от РСВ инфекции<sup>6</sup>:



недоношенным детям, **рожденным на 35 неделе беременности или ранее**, в возрасте до 6 месяцев;



детям в возрасте до 2 лет, которым **требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии** в течение последних 6 месяцев



детям с **гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца** в возрасте до 2-х лет.



## Синагис® способствует

### снижению:

- **частоты госпитализаций** у детей до 2-х лет<sup>1</sup>;
- **длительности** госпитализации<sup>2</sup>;
- **частоты острых и отдаленных последствий** (бронхиолиты, пневмонии, бронхиальная астма)<sup>3,4,5</sup>

1. Impact-RSV Study Group/ Palivizumab? a Humanized Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics. 1998; 102: 532-40  
2. Feltes T. F., Cabalka A. K., Meissner H. C., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J. Pediatr. 2003; 143: 532-40

3. Hall CB. New Engl J Med. 2001;344(25):1917-1928

4. Sigurs N и соавт. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1501-1507.

5. И.В. Кршенинская, Д.Ю. Освешников Влияние иммунопрофилактики РСВ инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с БЛД. Педиатрия/2020/том 99/№2

6. Инструкция по медицинскому применению Паливизумаба <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 02.06.2020

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®: Регистрационный номер: ЛП-005242. Торговое наименование препарата: Синагис®. Международное непатентованное наименование: Паливизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: \*Дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее; \*Дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; \*Дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Противопоказания: повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ препарата или к другим человеческим моноклональным антителам. Способ применения и дозы: препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Рекомендованная разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Препарат Синагис® не требует разведения. Не смешивайте препарат Синагис® в лекарственных формах «раствор для внутримышечного введения» и «лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения». Не следует встряхивать флакон и сильно перемешивать его содержимое. Более подробный способ применения см в полной инструкции по применению. Побочное действие: наиболее тяжелыми побочными реакциями при применении препарата Синагис® являются анафилаксия и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Наиболее частые побочные реакции, наблюдавшиеся при применении паливизумаба – лихорадка, сыпь и реакции в месте введения. В исследованиях по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преобладающими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения по профилактике инфекций, вызванных РСВ, у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией и детей с врожденными заболеваниями сердца, возможно причинно-связанные с применением препарата, перечислены в зависимости от систем органов и частоты встречаемости (очень частые  $\geq 1/10$ ; частые  $\geq 1/100$ ;  $< 1/100$ ). Побочные реакции зафиксированные в период пострегистрационного применения: Очень часто: сыпь, повышение температуры тела. Часто: апноэ, реакции в месте введения. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Исследования по изучению взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. В ходе клинического исследования III фазы недоношенные дети и дети с бронхолегочной дисплазией получали паливизумаб одновременно с вакцинами для профилактики детских инфекций, гриппозной вакциной, бронхорасширяющими средствами и глюкокортикостероидами. Повышения частоты побочных реакций среди детей, получавших эти препараты, не отмечалось. Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. Особые указания: Применение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические (очень редкие случаи анафилаксии и анафилактического шока, некоторые со смертельным исходом), в связи с этим, помещение, в котором осуществляется введение препарата, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии. Препарат Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. Более подробную информацию об особых указаниях см в полной инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл. Условия хранения: При температуре от 2 до 8 °C.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эвбви» по адресу: 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, помещение 1, бизнес-центр «Белые сады». Тел 8-495-258-42-77, факс 8-495-258-42-87

abbvie

RU-SYNA-200016

# 23–25 НОЯБРЯ, 2020

Москва, Площадь Европы, 2  
«Рэдиссон Славянская»  
Гостиница и Деловой Центр



- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»



## XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

### Руководители конгресса:

#### Е.Н. Байбарина

директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор, д.м.н.

#### Д.Н. Дегтярев

зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.



#### Г.Т. Сухих

директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН

#### А.В. Пырегов

директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

В основе научной программы мероприятия лежит решение задач по оказанию своевременной и качественной медицинской помощи женщинам во время беременности и в процессе родов, а также детям – в период новорожденности.

На конгресс приглашаются врачи анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, трансфузиологи, заведующие отделениями и руководители учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторы здравоохранения, ординаторы, аспиранты, студенты и другие специалисты, работающие в области перинатальной медицины. Также приглашаем принять участие в работе конгресса сотрудников профессиональных сообществ и благотворительных фондов, и просто неравнодушных к тематике мероприятия.

Конгресс мультидисциплинарный – на одной площадке имеют возможность встретиться эксперты различных и в то же время связанных между собой медицинских направлений в области здоровья матери и ребёнка.

**За годы существования конгресс стал своего рода катализатором развития перинатальной медицины.**

В дни проведения Конгресса будет организована выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Также будут представлены новые разработки в области медицинских препаратов и техники.

### Контакты По вопросам участия

#### Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич  
d\_degtyarev@oparina4.ru  
Ионов Олег Вадимович  
o\_ionov@oparina4.ru

#### Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович  
a\_pyregov@oparina4.ru

#### По вопросам участия

**в конкурсе молодых ученых:**  
Зубков Виктор Васильевич  
v\_zubkov@oparina4.ru

#### По вопросам регистрации участников и получения тезисов:

Скибин Николай  
reg@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
+7 (929) 646-51-66

#### По вопросам

#### бронирования гостиниц:

Лазарева Елена  
hotel@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)  
+7 (926) 095-29-02

#### По вопросам участия

#### в выставке:

Князева Анастасия  
Менеджер проекта  
knyazeva@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)  
+7 (926) 611-23-94

#### Аккредитация СМИ:

Ольга Еремеева  
pr@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)  
+7 (926) 611-23-59

#### **М+Э МЕДИ Экспо**

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»  
mediexpo.ru