

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2020

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 № 3009

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

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

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

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

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

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

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

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

Маявская 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

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

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

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

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

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

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

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

Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия

Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания

Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия

Переновска П.И. проф., Болгария

Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия

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

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

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 65

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

5.2020

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
Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

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

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

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

At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor); ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

«Rospechat» catalogue:

Index 73065

«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 № 3009

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А.,
Путинцев А.Н.
Значение генетических исследований в изучении при-
роды врожденных пороков развития

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В.,
Воздвиженская Е.С.
Молекулярный стресс и хронические нарушения обмен-
а веществ

Шарыкин А.С., Букин С.С.
Занятия спортом при сахарном диабете у детей и под-
ростков

Захарова И.Н., Пампура А.Н., Симакова М.А.,
Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Сычев Д.А.
Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кудинова Г.А., Миронов П.И., Лекманов А.У.
Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2
в отношении риска летального исхода у пациентов нео-
натальных отделений интенсивной терапии

Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А.,
Киришина И.А., Курмашева Е.И., Губич А.А.
Роль полиморфизмов генов антиоксидантной актив-
ности в формировании инвалидизирующей патологии
центральной нервной системы у недоношенных ново-
рожденных

Шилова Н.А., Фетисова И.Н., Межинский С.С.,
Чаша Т.В., Панова И.А., Кулида Л.В., Ратникова С.Ю.
Полиморфизм генов системы детоксикации и главного
комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоко-
конечнодоношенных новорожденных с врожденной пнев-
монией

Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В.,
Науменко Ю.В.
Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной
артериальной гипертензии у детей

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р.,
Малахов А.Б., Коройд В.В., Недостоев А.А., Каурова Е.П.,
Кузнецова Т.А., Куличкина О.С., Лобань Н.В.
Тяжелая форма COVID-19 у подростка

Дмитриев Д.В., Доброванов А.Е., Кралинский К., Бабела Р.
Применение режима адаптивной поддерживающей
вентиляции легких у ребенка с коронавирусной пнев-
монией на фоне сахарного диабета

Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш.,
Крог-Йенсен О.А., Тумасян Е.А., Ленюшкина А.А.,
Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н.
Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ре-
бенка: трудности дифференциальной диагностики

Сойнов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В.,
Архипов А.Н.
Множественные мальформации сердца у пациента
с синдромом Холта—Орама

LEADING ARTICLE

7 Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A.,
Putintsev A.N.
The value of genetic analysis in the study of the nature
of congenital malformations

LITERATURE REVIEW

12 Yurieva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V.,
Vozdvizhenskaya E.S.
Molecular stress and chronic metabolic disorders

23 Sharykin A.S., Bukin S.S.
Children and adolescents with diabetes mellitus and sports

31 Zakharova I.N., Pampura A.N., Simakova M.A.,
Kuryaninova V.A., Klimov L.Ja., Sychev D.A.
Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives

ORIGINAL ARTICLES

37 Kudinova G.A., Mironov P.I., Lekmanov A.U.
Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in as-
sessing the risk of death in neonatal intensive care units

42 Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A.,
Kirshina I.A., Kurmasheva E.I., Gubich A.A.
The role of polymorphism of antioxidative activity genes
in the formation of disabling pathology of the central ner-
vous system in preterm newborns

47 Shilova N.A., Fetisova I.N., Mezinskiy S.S., Chasha T.V.,
Panova I.A., Kulida L.V., Ratnikova S.Yu.
Polymorphism of the detoxification system genes and the
main histocompatibility complex HLA of II class in ex-
tremely premature newborns with congenital pneumonia

54 Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V.,
Naumenko Yu.V.
Molecular and genetic aspects of essential arterial hyperten-
sion in children

CLINICAL CASES

58 Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R.,
Malakhov A.B., Koroid V.V., Nedostoev A.A., Kaurova E.P.,
Kuznetsova T.A., Kulichkina O.S., Loban N.V.
A teenager with a severe form of COVID-19

66 Dmitriev D.V., Dobrovanov A.E., Kralinsky K., Babela R.
Adaptive supportive ventilation in a child with coronavirus
pneumonia and diabetes mellitus

73 Nikitina I.V., Amelin I.M., Makhmudov I.Sh.,
Krogh-Jensen O.A., Tumasyan E.A., Lenyushkina A.A.,
Degtyareva A.V., Degtyarev D.N.
Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficul-
ties of differential diagnosis

83 Soynov I.A., Dultceva D.A., Leykekhman A.V.,
Arkhipov A.N.
Multiple heart malformations in a patient with Holt—Oram
syndrome

Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю.
Поражение костно-суставной системы в дебюте остро-
го лейкоза в детском возрасте

ОБМЕН ОПЫТОМ

Кралинский К., Писарчикова М., Доброванов А.Е., Бабела Р.
Протокол диагностики, тактики ведения и лечения де-
тей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого
педиатрического сообщества

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., Тяжеева А.А.,
Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И.
Функциональные расстройства органов пищеварения
у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнте-
рологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2

Рагрина Н.С., Мочихин Д.С., Хаит О.В., Малинина Е.И.,
Рычкова О.А., Мазалова М.В.
Элевация сегмента ST в педиатрической практике

Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И.,
Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б.
Микробиота и болезни человека: возможности диети-
ческой коррекции

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Балева Л.С.
Ю.Е. Вельтищев. Выдающийся ученый-педиатр, опе-
редивший свое время

К XVII РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ
«ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ
В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

ПЕРЕДОВАЯ

Вахитов Х.М., Волкова А.Р., Шаммасов Р.З.,
Низамутдинова Е.И., Кумирова Э.В., Осипова И.В.
Опухоли центральной нервной системы у детей: трен-
ды последнего десятилетия

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Садыкова Д.И., Школьников М.А., Галимова Л.Ф.,
Сластникова Е.С.
Применение статинов при семейной гиперхолестери-
немии у детей

Камалова А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А.,
Зайнетдинова М.Ш., Квитко Э.М.
Питание при воспалительных заболеваниях кишечни-
ка у детей

Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Есин Р.Г., Гамирова Р.Р.,
Волгина С.Я.
Оценка высших психических функций при идиопати-
ческих (генетических) генерализованных эпилепсиях

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В.,
Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Валиуллина И.Р.
Частота колонизации «гипервирулентными» штамма-
ми *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных де-
тей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллез-
ной инфекцией

87 Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu.
The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute
leukemia in childhood

EXPERIENCE EXCHANGE

93 Kralinsky K., Pisarchikova M., Dobrovanov A.E., Babela R.
Protocol for the diagnosis, management and treatment
of pediatric patients with COVID-19 according to the re-
commendations of the Slovakian Pediatric Society

FOR THE PRACTITIONER

100 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.,
Fayzullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I.
Functional digestive disorders in children.
Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists,
Hepatologists and Nutritionists. Part 2

112 Ragrina N.S., Mochikhin D.S., Hait O.V., Malinina E.I.,
Rychkova O.A., Mazalova M.V.
Elevation of ST-segment in pediatric practice

116 Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A.,
Makarkin D.V., Fedotova O.B.
Microbiota and human diseases: dietary correction

HISTORY OF PEDIATRICS

126 Baleva L.S.
Yu.E. Veltishev An outstanding pediatrician ahead of his time

TO THE XVI RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS
AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHISKY
FEDERAL DISTRICT»

LEADING ARTICLE

135 Vakhitov Kh.M., Volkova A.R., Shammassov R.Z.,
Nizamutdinova E.I., Kumirova E.V., Osipova I.V.
Central nervous system tumors in children: trends of the past
decade

LITERATURE REVIEW

139 Sadykova D.I., M.A., Shkolnikova, Galimova L.F.,
Slastnikova E.S.
Use of statins in children with familial hypercholesterolemia

145 Kamalova A.A., Safina E.R., Nizamova R.A.,
Zaynetdinova M.Sh., Kvitko E.M.
Nutrition of children with inflammatory bowel disease

152 Gamirova R.G., Gorobets E.A., Esin R.G., Gamirova R.R.,
Volgina S.Ya.
Assessment of higher mental functions in patients with idio-
pathic (genetic) generalized epilepsies

ORIGINAL ARTICLES

158 Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V.,
Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Valiullina I.R.
Frequency of colonization with «hypervirulent» *Klebsiella*
pneumoniae strains of newborns and infants with communi-
ty-acquired and nosocomial klebsiella infection

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Галина Г.В., Бойчук С.В.,
Донцова Н.В.

Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе

Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В.,
Сластникова Е.С., Курмаева Н.Ш.

Исследование потокзависимой вазодилатации плече-
вой артерии и других маркеров функции эндотелия
у детей с семейной гиперхолестеринемией

Шайдуддина М.Р., Гумерова А.Х., Сапралиева Р.А.

Сложности дифференциальной диагностики сахарного
диабета у детей

Хакимова Р.Ф., Скороходкина О.В., Зайнетдинова Г.М.,
Шамсутдинова Г.А., Рыжова Г.Р., Хакимова М.Р.,
Волкова Д.А.

Анализ клинического опыта наблюдения детей с токсическим
эпидермальным некролизом

Рылова Н.В., Жолинский А.В.

Минеральный обмен у детей и подростков, занимающихся
спортом

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Сафина А.И., Закиров И.И., Лутфуллин И.Я.,
Волянюк Е.В., Даминова М.А.

COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накоплен-
ный опыт?

Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиятдинов А.И.,
Сенек С.А., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Арафат А.,
Мельникова Ю.С.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей
с острым лимфобластным лейкозом

Габитова Н.Х., Жданова С.И., Черезова И.Н.,
Немировская Е.М., Клетенкова Г.Р., Черных М.С.

Врожденный лимфобластный лейкоз у новорожденно-
го ребенка

Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А.

Антифосфолипидный синдром у беременной и гло-
бальная церебральная ишемия у новорожденного: есть
ли связь?

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В.,
Емельянова П.Н., Степанова Т.Г., Булатова А.Х.

Окультная бактериемия как одно из проявлений ин-
вазивной пневмококковой инфекции

Халиуллина С.В., Покровская Е.М., Анохин В.А.,
Хаертынов Х.С., Халиуллина К.Р., Хасанова Е.Е.

Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов
вирусом Эпштейна—Барр

Морозов В.И., Поспелов М.С., Амерханов Н.З.,
Кутлюлова Л.К.

Осложненное течение перекрута яичка у ребенка

ОБМЕН ОПЫТОМ

Сафина А.И., Волянюк Е.В.

Отдаленные психоневрологические исходы глубоко
недоношенных детей, перспективы диагностики
и коррекции

Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миролюбов Л.М.,
Подшивалин А.А.

Особенности лечения лимфатических мальформаций
у детей с применением видео-эндоскопического обо-
рудования

164 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Galina G.V., Boychuk S.V.,
Dontsova N.V.

The severity of netosis in patients with neonatal sepsis

169 Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V.,
Slastnikova E.S., Kurmaeva N.Sh.

The study of flow-mediated vasodilation of the brachial ar-
tery and other markers of endothelial function in children
with familial hypercholesterolemia

176 Shaidullina M.R., Gumerova A.Kh., Sapralieva R.A.

Problems of the differential diagnosis of diabetes mellitus
in children

181 Khakimova R.F., Skorokhodkina O.V., Zaynetdinova G.M.,
Shamsutdinova G.A., Ryzhova G.R., Khakimova M.R.,
Volkova D.A.

Analysis of clinical experience of children with toxic epider-
mal necropsis

187 Rylova N.V., Zholinsky A.V.

Mineral metabolism in children and teenagers involved
in sports

CLINICAL CASES

193 Safina A.I., Zakirov I.I., Lutfullin I.Ya., Volyanyuk E.V.,
Daminova M.A.

COVID-19 in children: the accumulated experience

198 Sadykova D.I., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A.,
Makarova T.P., Samoilova N.V., Ahmed Arafat,
Melnikova Yu.S.

New coronavirus infection (COVID-19) in children with
acute lymphoblastic leukemia

204 Gabitova N.Kh., Zhdanova S.I., Cherezova I.N.,
Nemirovskaya E.M., Kletenkova G.R., Chernykh M.S.

Congenital lymphoblastic leukemia in a newborn

209 Gaynetdinova D.D., Novoselova A.A.

Antiphospholipid syndrome in a pregnant woman and global
cerebral ischemia in a newborn: are they connected?

215 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V.,
Emelyanova P.N., Stepanova T.G., Bulatova A.Kh.

Occult bacteremia as a manifestation of invasive pneumo-
coccal infection

219 Khaliullina S.V., Pokrovskaya E.M., Anokhin V.A.,
Khaertynov Kh.S., Khaliullina K.R., Khasanova E.E.

Monozygous twins with Epstein—Barr infection in the na-
sopharynx

223 Morozov V.I., Pospelov M.S., Amerkhanov N.Z.,
Kutluyulova L.K.

Complicated testicular torsion in a child

EXPERIENCE EXCHANGE

227 Safina A.I., Volyanyuk E.V.

Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature
infants, prospects for diagnosis and correction

232 Nurmeev I.N., Zyкова M.A., Mirolyubov L.M.,
Podshivalin A.A.

Children with lymphatic malformations and their treatment
using video-endoscopic equipment

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н.

Дистанционная диагностика и определение тактики лечения сложных врожденных пороков сердца у новорожденных

FOR THE PRACTITIONER

239 *Mirolubov L.M., Nurmeev I.N.*

Remote diagnostics and treatment tactics for complex congenital heart defects in newborns

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

*Сафина А.И., Сафина Л.З., Даминова М.А.,
Лутфуллин И.Я., Закиров И.И., Михайлова Т.В.,
Степанова О.А., Волянюк Е.В., Рыбкина Н.Л.,
Игнашина Е.Г., Потапова М.В.*

К 100-летию постдипломного образования педиатров в Казанской государственной медицинской академии (исторический очерк)

HISTORY OF PEDIATRICS

245 *Safina A.I., Safina L.Z., Daminova M.A.*

*Lutfullin I.Ya., Zakirov I.I., Mikhailova T.V.,
Stepanova O.A., Volyanyuk E.V., Rybkina N.L.,
Ignashina E.G., Potapova M.V.*

To the 100th anniversary of postgraduate pediatric education at the Kazan State Medical Academy (historical essay)

Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития

Н.С. Демикова^{1,2}, А.С. Лапина¹, М.А. Подольная¹, А.Н. Путинцев¹

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

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

The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations

N.S. Demikova^{1,2}, A.S. Lapina¹, M.A. Podolnaya¹, A.N. Putintsev¹

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

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

Врожденные пороки развития — основная причина младенческой и детской заболеваемости и смертности во всем мире. Большая часть врожденных пороков представлена несиндромальными формами, этиология которых до сих пор не изучена. Однако новейшие генетические технологии открыли новые возможности в изучении пороков развития. В статье представлены современные достижения в области генетики несиндромальных форм врожденных пороков развития. Эффективным методом идентификации генных вариантов, связанных с предрасположенностью к возникновению врожденных пороков, служит метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), позволивший выявить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и определенными пороками развития. Многочисленные исследования свидетельствуют, что важную роль в этиологии некоторых врожденных дефектов (в частности, пороков сердца), помимо SNP, играют вариации числа копий (CNV). Установлено, что 5–10% изолированных врожденных пороков сердца могут быть связаны с редкими CNV. Большие надежды в плане выяснения этиологии врожденных дефектов возлагаются на методы секвенирования нового поколения (NGS). Получены первые данные по выявлению генов, участвующих в формировании таких аномалий, как врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, лицевые расщелины.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, этиология, гены-кандидаты, современные генетические технологии, GWAS, SNP, CNV.

Для цитирования: Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 7–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11

Congenital malformations are the main cause of infant and child morbidity and mortality worldwide. Most congenital malformations are represented by non-syndromic forms, their etiology has not yet been studied. However, the latest genetic technologies have opened up new possibilities in the study of congenital malformations. The article presents latest achievements in the genetics of non-syndromic forms of congenital malformations. Genome-wide association study (GWAS) is an effective method for identifying gene variants associated with a predisposition to the congenital malformations; this method helps to identify correlations between single nucleotide polymorphism (SNP) and certain malformations. Numerous studies demonstrate that in addition to SNP the copy number variations (CNV) play an important role in the etiology of some birth defects (for example, congenital heart defects). It has been established that 5–10% of isolated congenital heart defects can be associated with rare CNV. Next-generation sequencing (NGS) is expected to play important role in the identification of birth defect etiology. The authors have obtained the first data on the genes involved in the development of malformations such as congenital heart defects, neural tube defects, facial clefts.

Key words: children, congenital malformations etiology, candidate genes, modern genetic technologies, GWAS, SNP, CNV.

For citation: Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 7–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11

© Коллектив авторов, 2019

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

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

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

Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние годы большое внимание уделяется редким (орфанным) заболеваниям, и это совершенно справедливо. Проблема выявления больных с редкими заболеваниями приобрела особую актуальность в связи с появлением для целого ряда орфанных болезней наследственной природы этиопатогенетического лечения, эффективность которого находится в прямой зависимости от времени постановки диагноза и начала терапии. Однако не менее серьезную проблему общественного здравоохранения представляют врожденные аномалии, поскольку в совокупности именно эти заболевания ухудшают показатели общественного здоровья, особенно детского населения.

Известно, что суммарная частота врожденных аномалий развития составляет 3–6% среди новорожденных детей. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире рождаются около 8 млн детей с серьезными врожденными нарушениями; около 300 тыс. новорожденных ежегодно умирают в первый месяц жизни из-за врожденных аномалий и связанных с ними осложнений. Врожденные пороки развития служат одной из частых причин самопроизвольных аборт и мертворождений, занимают значительную долю в структуре смертности и заболеваемости среди младенцев и детей в возрасте до 5 лет. Даже при оказании медицинской помощи примерно у 25% больных с врожденными аномалиями формируются осложнения, значительно снижающие качество жизни больных и приводящие к пожизненной инвалидности. По мнению ВОЗ, врожденные аномалии представляют значительную проблему современного здравоохранения на глобальном уровне.

Актуальность и обоснование изучения врожденных аномалий и внимания к ним органов здравоохранения были четко определены в докладе Секретариата ВОЗ на 63-й Ассамблее [1]. В докладе определяется важность врожденных дефектов как причины мертворождений и неонатальной смертности. Учитывая разнообразие причин врожденных нарушений, включая предотвратимые факторы (например, инфекции, различные химические вещества), подчеркивается, что эффективные меры по профилактике врожденных дефектов, обусловленных средовыми факторами, существуют и интегрированы во многих странах в службы охраны материнства, репродуктивного и детского здоровья. Тем не менее дальнейшее повышение эффективности профилактики врожденных дефектов развития будет определяться уровнем наших знаний о причинах возникновения этих дефектов. В связи с этим на 63-й Ассамблее ВОЗ было решено направить основные усилия на улучшение помощи детям с врожденными аномалиями и профилактику врожденных аномалий путем расширения исследований по этиологии, диагностике и профилактике врожденных аномалий; разработки и развития систем регистрации врожденных пороков развития; укрепления международного сотрудничества в изучении врожденных аномалий [1]. Как продолжение этих решений, в 2015 г. по инициативе ВОЗ и Международного информационного центра по надзору и исследованиям врожденных дефектов (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research – ICBDSR) было предложено сделать 3 марта Всемирным днем врожденного дефекта (The World Birth Defects Day), чтобы направить усилия от простого повышения внимания и информированности общества к усилению контроля, расширению научных исследований и превенции врожденных аномалий. Одна из целей исследования врожденных дефектов состоит в изучении их этиологии для того, чтобы лучше понимать риски и протективные фак-

торы, что даст возможность разрабатывать стратегии эффективной профилактики. В направлении этих исследований большое значение придается генетическим разработкам, с помощью которых могут быть получены новые данные о причинах врожденных аномалий.

Врожденные аномалии представляют собой широкий круг нарушений, возникающих в пренатальном периоде и включающих анатомические дефекты органов, хромосомные aberrации, наследственные нарушения обмена веществ, внутриутробные инфекции, приводящие к поражению плода. Во всей этой группе анатомические дефекты, возникающие в результате расстройства морфогенеза и сопровождающиеся нарушением функции пораженного органа, называются врожденными пороками развития.

Согласно патогенетической классификации выделяют три основных типа врожденных пороков развития: мальформации, дизрупции, деформации.

Мальформация – структурный дефект органа в результате нарушения развития под действием чаще всего наследственных причин, при этом зачаток органа изначально аномален.

Дизрупция – морфологический дефект органа в результате воздействия средового фактора на изначально нормальный процесс развития. Дизрупции не относятся к порокам наследственного происхождения. Следует подчеркнуть, что в постнатальном периоде нередко трудно определить, является аномалия мальформацией или дизрупцией, и только выяснение причины нарушения может помочь в постановке диагноза.

Деформация – нарушение формы или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитые органы. Деформации, как правило, развиваются после завершения процесса органогенеза, в более поздние сроки беременности и при своевременном лечении имеют хороший прогноз.

Врожденные пороки развития могут быть изолированными, когда имеется порок одного органа, а остальные органы не изменены. При наличии двух пороков развития и более в разных системах органов у одного больного мы говорим о множественных врожденных пороках развития. Возникновение множественных врожденных пороков может быть обусловлено различными причинами и иметь разные механизмы возникновения множественных нарушений. На этом основании выделяют синдромы с множественными врожденными пороками развития.

Врожденные пороки развития – этиологически гетерогенная группа нарушений. Считается, что около 20% всех врожденных пороков развития обусловлены генетическими факторами, 7–8% – внешними воздействиями (тератогенными факторами), 30–35% составляют пороки развития мультифакториальной природы и около 40% приходится

на пороки развития неясной этиологии. Таким образом, из всей группы врожденных пороков развития примерно только для 1/3 могут быть выявлены известные этиологические факторы (хромосомные, генные, тератогенные).

За последние десятилетия достигнуты огромные успехи в молекулярной генетике, которые позволили ученым и клиницистам лучше понять причины наследственных болезней. Современные лабораторные технологии, в том числе технологии NGS (next generation sequencing — секвенирование нового поколения), очень успешно применяются для выяснения этиологии моногенных болезней. Можно ожидать, что всего через несколько лет первичная молекулярная основа большинства известных в настоящее время менделевских (моногенных) заболеваний, с множественными врожденными пороками развития, будет определена.

В более сложном положении находится изучение причин изолированных, или несиндромальных, форм врожденных пороков развития, хотя из обширных клинико-генеалогических данных известно, что в происхождении этих пороков участвует генетическая компонента. Поэтому современные молекулярно-генетические методы все шире используются для решения имеющихся проблем в области изучения мультифакториальной патологии, к которой относятся большинство изолированных форм пороков развития.

Ранние направления исследований причин несиндромальных врожденных дефектов в 80–90-х годах XX столетия заключались в поиске ассоциаций между генетическими вариантами и врожденными дефектами. После того как устанавливается, что генетические изменения влияют на возникновение определенного врожденного дефекта, проводятся исследования для выявления так называемых генов-кандидатов, т.е. генов, для которых предполагается или доказана связь с пороком развития. Выбор подходящих генов-кандидатов — ключевой шаг в таких научных разработках. Для многих из этих исследований гены-кандидаты отбираются на основании экспериментальных моделей. Например, исследования на животных моделях показали, что в развитие нёба вовлечен трансформирующий фактор роста. Изучение роли генов факторов роста в развитии несиндромальной расщелины губы/нёба у человека по аналогии с экспериментальными данными одними из первых провели Н.Н. Ardinger и соавт. [2]. Повышенный риск формирования расщелины губы/нёба наблюдался у лиц, несущих аллель C2 полиморфизма TaqI гена *TGFA* (трансформирующий фактор роста альфа), по сравнению с лицами, имеющими аллель C1. В результате была выявлена связь между расщелиной губы/нёба и трансформирующим фактором роста альфа, которая, что крайне важно, была подтверждена в ряду последующих исследований [3].

Поиск или идентификацию подходящего гена-кандидата облегчает знание патогенеза порока развития или функции одного или нескольких белков, вовлеченных в развитие заболевания. Чаще всего для таких целей используются эпидемиологические исследования случай—контроль, при которых сравниваются частоты конкретных генетических вариантов (полиморфизмов) среди пораженных и здоровых индивидов. Например, в ряду эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что периконцепционное употребление фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста снижало вероятность развития дефектов нервной трубки, а также врожденных пороков сердца, расщелины губы/нёба и редуccionных пороков конечностей [4]. При изучении причин этого эмпирически полученного факта было показано, что полиморфный вариант гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677C>T) кодирует термолабильный фермент с пониженной активностью, что может приводить к снижению концентрации фолата и повышению гомоцистеина в сыворотке носителей такого полиморфизма, а это и является фактором риска возникновения дефектов нервной трубки и конотрункальных пороков сердца [5]. Однако исследования по выявлению генов-кандидатов подходят для ситуаций, когда есть определенные доказательства их участия в патогенезе заболевания. За последние 10 лет были опубликованы многочисленные обзоры исследований генов-кандидатов и врожденных дефектов. Показано, что ключевые пути, которые вовлечены в развитие орофациальных расщелин и дефектов нервной трубки, сердца и почек, включают сигнальные пути Wnt, BMP, Hedgehog [6, 7].

Наиболее распространенными источниками вариаций в геноме человека служат однонуклеотидные полиморфизмы (SNP — single nucleotide polymorphism), отличающиеся одним нуклеотидом в определенном месте ДНК. Известно, что существует приблизительно 7 млн SNP с частотой малых аллелей более 5%. Чаще всего эти вариации обнаруживаются в ДНК между генами. В таком случае SNP могут выступать в качестве биологических маркеров, помогая ученым определять гены, связанные с болезнью. Если SNP встречаются в гене или регуляторной области, они могут играть непосредственную роль в развитии заболевания, влияя на функцию гена. Таким образом, они могут как непосредственно, вовлеченными в этиологию заболевания, так и служить «метками», ассоциированными с вариантом, который непосредственно вовлечен в развитие болезни. В результате SNP стали основным инструментом в изучении ассоциаций различных участков генома с частыми заболеваниями и признаками.

С 2000-х годов после завершения проекта расшифровки генома, человека, были разработаны эффективные технологии генотипирования боль-

шого числа SNP, в частности полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) — метод, который стал использоваться для изучения частых, сложно наследуемых заболеваний, в том числе врожденных пороков, путем выявления генных вариантов, связанных с предрасположенностью к развитию изучаемых болезней. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в идентификации генетических факторов риска, чаще всего между SNP и заболеваниями.

В отличие от исследований генов-кандидатов полногеномный поиск ассоциаций не предполагает предварительного знания о роли или связи SNP с соответствующим заболеванием. С помощью GWAS были идентифицированы SNP, ведущие к повышенному риску врожденных дефектов, например гипоспадии и расщелины губы/неба. L.F. Van der Zanden и соавт. (2011) [8] провели полногеномное исследование ассоциаций на большой выборке больных ($n=436$) с гипоспадией. В ходе исследования были получены убедительные доказательства ассоциации двух SNP (rs1934179 и rs7063116) в гене диацилглицерокиназы (*DGKK*) с гипоспадией. Это дало возможность рассматривать *DGKK* в качестве основного гена предрасположенности к гипоспадии [8]. Для идентификации локусов предрасположенности к расщелине губы/нёба K.U. Ludwig и соавт. (2012) [9] выполнили метаанализ крупнейших исследований GWAS. Шесть локусов (8q24, 10q25, 17q22, 2p21, 13q31 и 15q22) определены как гены повышенного риска возникновения расщелины губы/нёба на основании полученной между ними статистически значимой связи. С помощью этого подхода были выявлены генетические варианты, повышающие риск развития врожденных пороков сердца [10, 11]. Таким образом, полученные результаты подтверждают пользу GWAS для выявления новых генных локусов и хромосомных регионов, связанных с врожденными дефектами и, несомненно, расширяют современные знания о вкладе генетических факторов в развитие врожденных пороков.

Помимо SNP многочисленные данные свидетельствуют о том, что важную роль в этиологии некоторых врожденных дефектов могут играть вариации числа копий (copy number variation — CNV). CNV — это последовательности ДНК размером от нескольких килобаз до мегабаз в геноме человека, которые могут быть представлены у разных людей разным числом копий по сравнению с эталонным геномом. В последнее десятилетие с помощью таких методов, как сравнительная геномная гибридизация (aCGH), высокопроизводительное секвенирование ДНК, изучается эта форма генетической изменчивости и все чаще обнаруживается, что CNV связаны с врожденными дефектами. Например, патогенные *de novo* CNV были выявлены у пациентов с тетрадой Фалло, дефектом межпредсердной перегородки, гипоплазией левых отделов сердца. По результатам этих исследований было установлено, что 5–10% спора-

дических несиндромальных врожденных пороков сердца могут быть связаны с редкими CNV [12, 13].

Редкие и/или *de novo* варианты CNV также были выявлены у больных с расщелинами губы/неба, врожденными диафрагмальными грыжами, пороками почек. В отличие от SNP, которые чаще служат биологическими маркерами, ассоциации CNV с врожденными пороками с большей вероятностью служат их прямой причиной за счет увеличения или уменьшения дозы гена. По мнению B.D. Gelb [14], можно ожидать, что и в дальнейшем будут обнаруживаться новые CNV в случаях несиндромальных форм врожденных дефектов.

Перспективной для исследования несиндромальных врожденных дефектов представляется современная генетическая технология NGS, поскольку позволяет 1) проводить одновременный анализ множества генов-кандидатов, которые были идентифицированы до настоящего времени; 2) обнаруживать редкие генетические изменения, идентификация которых может быть более эффективна для изучения сложно наследуемых заболеваний, включая врожденные пороки развития. В связи с этим секвенирование всего генома (whole genome sequencing — WGS) или экзоса (whole exome sequencing — WES) особенно эффективно для обнаружения редких генетических вариантов. NGS-технологии позволяют быстро идентифицировать известные гетерогенные состояния и выявлять новые генетические синдромы, а также способствуют прогрессу в понимании основ многих врожденных дефектов человека, вызванных вновь обнаруженными вариантами.

За последнее десятилетие было проведено много исследований по поиску каузативных мутаций при изолированных или несиндромальных врожденных пороках сердца. В первую очередь такие исследования проводились в семьях с повторными случаями пороков [15]. Так, при анализе родословной с большим числом родственников, имеющих сложный порок сердца, с помощью WES у всех больных был идентифицирован вариант гена *MYH6*, кодирующего альфа-субъединицу тяжелой цепи кардиоспецифического миозина — Ala290Pro. Ранее этот вариант был идентифицирован у пациента с атрезией трикуспидального клапана и дефектом межпредсердной перегородки. Авторы исследования подчеркивают, что секвенирование следующего поколения станет методом выбора для изучения сложной генетики врожденных пороков сердца, но, конечно, информация, полученная в ходе исследования, должна анализироваться в сочетании с клинико-генеалогическими данными [15].

Основываясь на количестве мутаций *de novo* в генах, участвующих в развитии сердца, выявленных у пациентов с пороками этого органа, S. Zaidi и соавт. (2013) [16] рассчитали, что такие мутации играют роль примерно в 10% случаев тяжелых несиндромальных врожденных пороков сердца. Результаты исследова-

ния показали, что риск формирования изолированных пороков сердца ассоциирован с мутациями, которые возникают в генах, контролирующих процессы нормального развития сердца в эмбриогенезе [16]. Аналогичные подходы, основанные на NGS, используются для выявления генов, повышающих риск возникновения или участвующих в развитии других частых несиндромальных пороков, таких как дефекты нервной трубки и лицевые расщелины.

Таким образом, благодаря значительным достижениям в изучении генетики человека, развитию новых генетических технологий, расширяются наши представления о происхождении врожденных пороков

развития. Однако в силу сложной мультифакториальной этиологии большинства изолированных форм пороков многие аспекты их формирования не могут быть объяснены только генетическими факторами, поэтому в настоящее время возрастает интерес к изучению негенетических детерминант, включая эпигенетические и средовые влияния [17]. Продолжение исследований в области эпидемиологии, генетики и эпигенетики врожденных пороков развития будет способствовать развитию как популяционных, так и персонализированных профилактических стратегий, направленных на снижение частоты возникновения врожденных пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. Birth defects. Report by Secretariat. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf?ua=1. Ссылка активна на 29.05.2020 г.
2. Ardinger H.H., Buetow K.H., Bell G.I., Bardach J., VanDeMark D.R., Murray J.C. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 348–353.
3. Lu X.C., Yu W., Tao Y., Zhao P.L., Li K., Tang L.J. et al. Contribution of transforming growth factor alpha polymorphisms to nonsyndromic orofacial clefts: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 267–281. DOI: 10.1093/aje/kwt262
4. Shaw G.M., O'Malley C.D., Wasserman C.R., Tolarova M.M., Lammer E.J. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59(4): 536–545. DOI: 10.1002/ajmg.1320590428
5. Yin M., Dong L., Zheng J., Zhang H., Liu J., Hu Z. Meta-analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 9–16. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00687.x
6. Leslie E., Murray J. Evaluating rare coding variants as contributing causes to non-syndromic cleft lip and palate. *Clin Genet* 2013; 84(5): 496–500. DOI: 10.1111/cge.12018
7. Gelb B., Brueckner M., Chung W., Goldmuntz E., Kaltman J., Kaski J.P. et al. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results. *Circ Res* 2013; 112(4):698–706. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300297
8. Van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Knight Jo, Donders A.R., Renkema K.Y. et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias. *Nat Genet* 2011; 43(1): 48–50. DOI: 10.1038/ng.721
9. Ludwig K.U., Mangold E., Herms S., Nowak S., Reutter H., Paul A. et al. Genomewide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet* 2012; 44(9): 968–971. DOI: 10.1038/ng.2360
10. Cordell H.J., Bentham J., Topf A., Zelenika D., Heath S., Mamasoula C. et al. Genome-wide association study of multiple congenital heart disease phenotypes identifies a susceptibility locus for atrial septal defect at chromosome 4p16. *Nat Genet* 2013; 45: 822–824. DOI: 10.1038/ng.2637
11. Hu Z., Shi Y., Mo X., Xu J., Zhao B., Lin Y. et al. A genome-wide association study identifies two risk loci for congenital heart malformations in Han Chinese populations. *Nat Genet* 2013; 45(7): 818–821. DOI: 10.1038/ng.2636
12. Greenway S.C., Pereira A.C., Lin J.C., DePalma S.R., Israel S.J., Mesquita S.M. et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009; 41(8): 931–935. DOI: 10.1038/ng.415
13. Soemedi R., Wilson I.J., Bentham J., Darlay R., Topf A., Zelenika D. et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 489–501. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.003
14. Gelb B.D. Recent advances in understanding the genetics of congenital heart defects. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(5): 561–566. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283648826
15. Arrington C.B., Bleyl S.B., Matsunami N., Bonnell G.D., Otterud B.E., Nielsen D.C. et al. Exome analysis of a family with pleiotropic congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 175–182. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961797
16. Zaidi S., Choi M., Wakimoto H., Ma L., Jiang J., Overton J.D. et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013; 498: 220–223. DOI: 10.1038/nature12141
17. Webber D.M., MacLeod S.L., Bamshad M.J., Shaw G.M., Finnell R.H., Shete S.S. et al. Developments in our understanding of the genetic basis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103(8): 680–691. DOI: 10.1002/bdra.23385

Поступила: 15.09.20

Received on: 2020.09.15

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

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

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

Conflict of interest:

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

Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ

Э.А. Юрьева¹, Н.Н. Новикова², В.В. Длин¹, Е.С. Воздвиженская¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Molecular stress and chronic metabolic disorders

E.A. Yurieva¹, N.N. Novikova², V.V. Dlin¹, E.S. Vozdvizhenskaya¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Стрессы возникают в ответ на различные внешние и внутренние воздействия на организм. В секундо-минутный отрезок времени все ответные реакции организма переходят через изменение обменных процессов в развитие метаболических стрессов. Из них наиболее часто в литературе обсуждаются окислительный, нитрозативный и карбонильный стрессы, характеризующиеся накоплением в клетках и внеклеточной жидкости свободных радикалов и других активных форм кислорода, а также активных карбонильных соединений. Эти активные (сигнальные) молекулы являются мощными неспецифическими модификаторами структуры и функции белков, липидов, углеводов, вмешиваются в биоэнергетику. Активные сигнальные молекулы в небольших дозах необходимы для адаптивных реакций организма, вызывают торможение нарушений метаболизма, особенно белков, однако при избыточном накоплении приводят к патологическим процессам с выраженной модификацией белков с развитием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, аутоиммунных, соединительнотканых болезней и рака. Обсуждаются возможные меры защиты и профилактики от метаболических стрессов.

Ключевые слова: дети, метаболический стресс, сигнальные молекулы, модификация белков, хронизация патологии.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 12–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22

Stress is the response of the organism to various external and internal events. All response reactions change from metabolic processes to metabolic stresses in minutes or even seconds. The scientists most often discuss oxidative, nitrosative and carbonyl stresses which are characterized by the accumulation of free radicals and other reactive oxygen species, as well as active carbonyl compounds, in the cells and extracellular fluid. These active (signal) molecules are powerful nonspecific modifiers of the structure and function of proteins, lipids, carbohydrates, and they interfere with bioenergetics. Small doses of active signal molecules are necessary for adaptive reactions of the body, they inhibit metabolic disorders, especially protein disorders, but their excessive accumulation causes pathological processes with pronounced modification of proteins and cardiovascular, neurodegenerative, autoimmune, connective tissue diseases and cancer. The authors discuss possible protection and prevention measures of metabolic stress.

Key words: children, metabolic stress, signal molecules, protein modification, chronicity of pathology.

For citation: Yurieva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S. Molecular stress and chronic metabolic disorders. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 12–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22

По определению Г. Селье, стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявляемое воздействие, вызывающее неспецифическую потребность осуществлять приспособительные функции («бороться или бежать») [1–3]. При стрессе, наряду с адаптацией к сильным раздражителям, име-

ются элементы не только активации (напряжения) различных функций, но и повреждения структуры и функций как регуляторных систем, тканей и органов, так и клеток и их молекулярных компонентов. Увеличивается объем коркового вещества надпочечников, уменьшаются вилочковая железа, селезенка и лимфатические узлы, нарушается обмен веществ, а также изменяется состав крови: отмечаются лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, меняется структура и функции гемоглобина, альбумина, повышается содержание продуктов стрессового катаболизма белков (средние молекулы) и т.д. [1–4]. Стресс на уровне организма быстро (секунды) переходит в «метаболический, молекулярный», при котором образуются высокореакционноспособные сигнальные агенты, в малых дозах вызывающие защитные реакции и становящиеся токсичными в больших дозах [1–4]. В результате значительного усиления окислительных процессов (окислительный стресс) в крови накапливаются сигнальные, биологически

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6062-8535

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

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., биолог лаборатории клинической патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6420-7858
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Новикова Наталья Николаевна — д.физ.-мат.н., рук. лаборатории рентгеновских исследований Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

123182 Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

активные низкомолекулярные соединения, обуславливающие модификацию липидов, углеводов, белков, рецепторов, гормонов, митохондрий, нуклеиновых кислот и даже генома [4–7].

Окислительный стресс. Это понятие используется для обозначения ситуации, в которой увеличивается продукция свободных радикалов и других активных форм кислорода с нарушением баланса прооксиданты/антиоксиданты в пользу первых [1–3] с выраженным увеличением продукции активных форм кислорода и снижением антиоксидантных функций. Активные формы кислорода образуются в результате неблагоприятных (стрессорных) ситуаций: попадание в организм чужеродных ксенобиотиков, действие ультрафиолетовой или ионизирующей радиации, влияние стрессорной активации окислительных ферментов (ксантиноксидаза, НАДН-оксидаза, пероксисомальные оксидазы, цитохром P450) и др. [4]. Образующиеся как продукт аэробного метаболизма в норме в небольших количествах активные формы кислорода необходимы для различных физиологических процессов в клетке [5–8]. Напротив, их избыточная продукция оказывает вредное действие на здоровье, повреждая структуру и функции клеток, особенно при дефиците антиоксидантов [1, 9]. Степень повреждающего действия зависит от типа оксиданта, объема и интенсивности продукции свободных радикалов, качества и активности антиоксидантов и способности других систем адаптации к стрессу.

Термином «активные формы кислорода» обозначают все нестабильные метаболиты молекулярного кислорода, у которых отмечается более высокая активность по сравнению с O_2 : супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильный радикал ($OH^{\cdot}$) и нерадикальные молекулы, такие как перекись водорода (H_2O_2). В норме O_2 способствует образованию АТФ в митохондриях через серию процессов окислительного фосфорилирования. В дыхательной цепи митохондрий используется 85% кислорода, попадающего в клетку [4, 5], но только 1–2% кислорода восстанавливается в норме с образованием первичного радикала — супероксидного аниона, который быстро преобразуется под действием супероксиддисмутазы в перекись водорода, в отличие от окислительного стресса, при котором избыток свободных радикалов преобразуется в активные формы кислорода [4, 5]. Повышению продукции активных форм кислорода при стрессе способствует активация выброса катехоламинов, что сочетается с периферической вазоконстрикцией, тканевой гипоксией и количественными изменениями клеток крови: появляются эритроцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилия [8]. После 5–30-минутной гипоксии, обуславливающей нарушения структуры мембран митохондрий, наступает реперфузия (реоксигенация) с увеличением притока кислорода, который не может использоваться изме-

ненной дыхательной цепью митохондрий, а увеличивает образование активных форм кислорода в митохондриях и цитозоле клеток.

Свободнорадикальное окисление при патологических состояниях приобретает автоокислительный характер с повреждением компонентов митохондрий, усиленно продуцирующих активные формы кислорода, нарушая их дыхательную функцию и энергетический статус клетки, способствуя снижению митохондриального мембранного потенциала и уровня АТФ. Этот процесс сопровождается истощением антиоксидантных защитных систем, повреждением клеток и тканей [5]. Происходят повреждение ядерной и митохондриальной ДНК и белков клетки, пероксидация липидов клеточных мембран, вход кальция в цитозоль, отек митохондрий и лизосом [10].

С накоплением активных форм кислорода нарушается их физиологическое действие, а именно: регуляция функции цитокинов, инсулина, факторов роста; сигнализация трансляционного нуклеарного фактора NF- κ B; влияние на апоптоз, обусловленный цитохромом-С; влияние на постпрандиальную модификацию генов [11]. С повышением в организме количества активных форм кислорода увеличивается риск соматических мутаций [5], развиваются различные хронические обменные болезни (табл. 1). При этом одним из информативных маркеров стресса служит пероксидация полиненасыщенных жирных кислот с накоплением малонового диальдегида, а ненасыщенные альдегиды — продукты этих реакций — включаются в модификацию клеточных белков и других компонентов. Переокисленные липиды могут образовывать пероксидные радикалы, а также активированный (синглетный) кислород [10].

Среди метаболических заболеваний, сочетающихся с окислительным стрессом, наибольшее внимание привлечено к сердечно-сосудистым болезням (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), болезням центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, Альцгеймера), почек, дисфункции эндокринных органов, аутоиммунным, хроническим воспалительным болезням, различным опухолям [5]. Оксидативное повреждение свободными радикалами, приводящее к модификации белков и в конечном счете к повреждению клеток, лежит в основе патогенеза заболеваний. Большое значение в этих условиях имеет клеточный уровень и равновесие между прооксидантами и антиоксидантами. Прооксиданты (эндо-или ксенобиотические) вовлекаются в развитие окислительного стресса либо через генерацию активных форм кислорода, либо через истощение антиоксидантной системы и подразделяются на несколько категорий [5, 12, 13] (табл. 2).

В соответствии с мощностью воздействия окислительного стресса в организме функционирует и система антиоксидантной защиты, обеспечива-

ющая адаптацию к окислительному стрессу [13]. Система антиоксидантной защиты включает ферментативные (первичные) и неферментативные (мусорщики, или скавенджеры, активных форм кислорода) компоненты. К антиоксидантным ферментам относятся супероксиддисмутаза, каталаза и некоторые редуктазы, обеспечивающие превращение активных форм кислорода в стабильные молекулы – кислород и воду [14, 15]. Активность данных ферментов истощается по мере нарастания силы и длительности

Таблица 1. Жизнеугрожающие болезни, имеющие высокую степень положительной корреляции с окислительным стрессом [5]
Table 1. Life threatening diseases with a high degree of positive correlation with oxidative stress [5]

Болезнь	Вовлеченные органы	Этиологические факторы
Макулярная дегенерация	Глаза	Реактивные кислородные метаболиты
Сахарный диабет	Многие органы	Дефицит супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы
Синдром хронической усталости	Многие органы	С-реактивный белок
Атеросклероз	Сосуды крови	Дефицит NADPH-оксидазной системы
Аутоиммунные болезни (системная красная волчанка)	Иммунная система	Окислительная модификация рибонуклеопротеина 60 kDa
Нейродегенеративные болезни	Мозг	Активные формы кислорода (болезни Альцгеймера, Паркинсона)
Бронхиальная астма	Легкие	Активные формы кислорода, в частности H ₂ O ₂
Ревматоидный артрит	Суставы	Свободные радикалы кислорода
Нефриты	Почки	Глутатионтрансфераза-каппа (GSTK1-1)
Меланома	Кожа	Повреждение ДНК и липидная пероксидация
Инфаркт миокарда	Сердце	Свободные радикалы кислорода, активные формы кислорода

Таблица 2. Прооксиданты и механизм их влияния на окислительный стресс [5]
Table 2. Prooxidants and the mechanism of their effect on oxidative stress

Класс прооксидантов	Пример	Механизм
Лекарства	Анальгетики (парацетомол) Антиканцерогены (метотрексат)	Синтез активных форм кислорода приводит к изменениям макромолекул, которые могут фатально повреждать ткани, особенно почки и печень
Микроэлементы	Fe, Cu, Zn	Эти микроэлементы стимулируют образование активных форм кислорода, вызывают гемохроматоз (Fe), или болезнь Вильсона (Cu)
Пестициды	ДДТ и др.	Стимулируют синтез активных форм кислорода, пероксидацию липидов, изменяют антиоксидантные ферменты и GSH-redox-систему
Физические влияния	Бег, подъем тяжестей	Расслабление мышечного спазма сопровождается продукцией активных форм кислорода, особенно при высоких нагрузках
Психоэмоциональные влияния	Напряжение, опасения	Нейродегенерация, дисфункция митохондрий, изменения нервной сигнализации, ингибирование нейрогенеза
Патофизиологические изменения	Локальная ишемия	Повышается синтез активных форм кислорода
Внешние факторы	Экстремальная погода	Изменение свойств мембран митохондрий с нарушением транспорта электронов, повышением синтеза активных форм кислорода
Антиоксиданты	Аскорбиновая кислота, витамин Е, полифенолы	Действуют как прооксиданты при некоторых условиях

воздействия. Существует возможность оказания помощи антиоксидантным ферментам: некоторые ферменты в соединении с низкомолекулярными антиоксидантами оказываются необходимыми как кофакторы.

Неферментативная антиоксидантная система включает глутатион (GSH), NADH, флавоноиды, витамины Е, С и А, тиреодоксин, липоевую кислоту, мочевую кислоту, убиквинон, следовые металлы (в том числе Zn). Эта система «деликатно» поддерживает окислительно-восстановительный (редокс) баланс и снижает разрушительное действие активных форм кислорода [5, 14, 15]. Ряд компонентов высокой молекулярной массы также действует как антиоксидант: альбумин, трансферрин, металлотioneины, кроме того, пищевые антиоксиданты – флавоноиды, кверцетин, хелаторы металлов, бета-каротины. Однако возможен обратный эффект неферментативных антиоксидантов: в больших дозах они могут проявлять прооксидантное действие, особенно в присутствии Fe, Cu, тяжелых металлов [2, 5, 8]. В связи с тем, что митохондрии вынуждены постоянно бороться с избыточным образованием активных форм кислорода, антиоксидантная система защиты в этих органеллах отличается особой мощностью. Эффективность адаптации к окислительному стрессу зависит от функционирования всех компонентов антиоксидантной защиты организма, а также от «тренированности» системы адаптации к раздражителям средней силы [2, 4, 6, 7, 16].

Нитрозативный стресс характеризуется метаболическими изменениями, обусловленными повышением количества оксида азота (NO) и его производных в организме, оказывающими цитотоксическое действие. Сам по себе оксид азота – относительно стабильный короткоживущий агент – не обладает высокой реактивностью, оказывая многочисленные положительные эффекты в организме. Так,

при стрессе оксид азота быстро реагирует с органическими радикалами, прерывая цепь радикальных реакций [17]. Оксид азота синтезируется многими клетками и контролирует в них различные функции и биохимические процессы, выполняя роль клеточного мессенджера, сигнальной молекулы. Как сигнальная молекула он обеспечивает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, является нейротрансмиттером, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет роль в секреторной (гормоны) и репродуктивной функциях, регулирует активность тромбоцитов [17–19]. Он образуется в результате окисления аргинина в присутствии фермента NO-синтазы (табл. 3), имеющей разные изоформы в зависимости от ее локализации в клетках [5, 17–19].

При стрессе образующиеся в избыточных количествах оксид азота и его производные – активные формы азота (NO, NO₂, ONOO, нитротирозин) оказывают противоположное действие, индуцируя повреждение многих клеточных структур вплоть до апоптоза клеток (макрофагов, тимоцитов, островков Лангерганса, нейронов). Повреждение ДНК активными формами азота приводит к накоплению p53, который (как и нитротирозин) выступает индикатором NO-опосредованного апоптоза. Активные формы азота изменяют функции белков, ионных каналов, ядерных факторов транскрипции, киназ, каспаз, металлопротеиназ, метилтрансфераз, фосфодиэстераз, что зависит от взаимодействия с различными молекулами-мишенями и образования активных метаболитов оксида азота [17, 19].

Образование токсичного пероксинитрита значительно нарушает баланс между про- и антиоксидантами с повышением риска повреждения не только наружных мембран клеток, но и мембран внутриклеточных структур, особенно митохондрий. Одновременное образование оксида азота и супероксида

Таблица 3. Сравнительная характеристика NO-синтазы (NOS) [17]
Table 3. Comparative characteristics of NO-synthase [17]

Характеристика	nNOS (нейрональная)	iNOS (индуцибельная)	eNOS (эндотелиальная)
Клетки, экспрессирующие NOS	Нейроны, эпителиоциты, эндотелиоциты, миоциты скелетных мышц и сосудов, нейтрофилы, тромбоциты, f3-клетки поджелудочной железы	Макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты, кардиомиоциты, глиальные клетки, миоциты сосудов, эндотелиоциты, нейроны	Эндотелиоциты, кардиомиоциты, тромбоциты, нейроны
Гены (локализация)	NOS1 (12q24.2–12q24.3)	NOS2 (17q11.2–q12)	NOS2 (7q35–7q36)
Основные регуляторные механизмы	Ca ²⁺ -зависимый	Ca ²⁺ -независимый	Ca ²⁺ -зависимый (Ca-кальмодулиновый),
Субклеточная локализация	Цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, саркоlemma	Фагосомы, пероксисомы, мембрана, ядро клетки, митохондрии	Аппарат Гольджи, мембрана клетки в области маленьких инвагинаций, которые содержат трансмембранный кавеолин, ядро клетки, митохондрии

в митохондриях приводит к синтезу пероксинитрита с необратимым подавлением работы дыхательной цепи митохондрий и повреждением многих ее компонентов, подвергая окислению комплексы I, II, IV, V дыхательной цепи, липиды мембран митохондрий, митохондриальную ДНК, супероксиддисмутазу, стимулируя выход Ca^{2+} из митохондрий и снижение синтеза АТФ [2]. Накопление активных форм азота, как и активных форм кислорода, вызывает структурные и функциональные изменения биомолекул, характерные для нитрозативного стресса. Образование пероксинитрита может быть одним из самых опасных процессов, происходящих в организме, поскольку пероксинитрит и продукты его распада (гидроксильный радикал и диоксид азота) — чрезвычайно сильные окислители. Пероксинитрит вызывает модификацию белков, нуклеиновых кислот и других биологически важных молекул. В частности, под действием перекисного окисления азота увеличивается количество карбоксильных групп в белках, усиливая другой метаболический стресс — карбонильный [17, 18].

Защитными адаптивными факторами при нитрозативном стрессе служат все антиоксиданты, повышающие адаптацию к окислительному стрессу, а также ингибиторы NO-синтазы — фермента синтеза оксида азота из L-аргинина (блокаторы кальциевых каналов, энерготропные препараты) [4, 16, 17, 20–22].

Карбонильный стресс. Образование активных форм кислорода и азота происходит в основном в митохондриях, где эти формы оказывают ингибирующее действие на дыхательные ферменты, нарушая движение электронов по электронно-транспортной цепи митохондрий с дополнительным образованием супероксида и снижением синтеза АТФ. В связи с этим включается более древний способ образования АТФ через гликолиз как в анаэробных, так и аэробных условиях [1]. В результате активации гликолиза и пероксидации мембранных липидов повышается синтез еще ряда активных модификаторов белков — активных карбонильных соединений, обуславливающих развитие карбонильного стресса: производных глюкозы (глиоксаль, метилглиоксаль, 4-гидроксиноненаль, активные карбонильные формы глюкозы, почти не встречающиеся в норме и содержание которых значительно повышается при гипергликозурии) и производных полиненасыщенных жирных кислот (альдегиды, кетоны, кетоальдегиды, кетокислоты, формальдегид, малоновый диальдегид). Активные карбонильные соединения способны карбонилировать (гликировать) белковые молекулы [1, 23].

К наиболее мощным карбонильным соединениям относится метилглиоксаль (CH_3COCHO). Активным карбоксильным соединениям посвящено множество работ, в которых употребляются термины «Carbonyl stress», «Glycated/Glycosylated Hemoglobin», «Reactive carbonyl compounds», «Maillard reaction», «Non enzymatic glycation». Чаще всего подчеркивается деструк-

тивное действие активных карбонильных соединений на клетки, подобно действию активных форм кислорода и азота. Вначале существовало мнение, что активные карбонильные соединения — «молекулярный мусор», появление которого в организме объясняет многие заболевания и даже старение, однако в дальнейшем стало известно, что участие этих метаболитов в физиологических процессах необходимо для поддержания на высоком уровне резистентности организма при стрессе. Метилглиоксаль, глиоксаль, формальдегид и другие активные карбонильные соединения можно причислить к классу сигнальных молекул, которые в низких концентрациях участвуют в регуляции окислительно-восстановительных процессов в клетке, в метаболической активности, контроле пролиферации и выживания, а также во многих аспектах общего метаболизма и клеточного гомеостазиса. Метаболическая роль метилглиоксаля подчеркивается наличием в организме специализированной ферментной глиоксилазной системы для его деградации. Снижение активности глиоксилазы усиливает карбонильный стресс и дисбаланс между образованием активных карбонильных соединений и их удалением [1, 24, 25]. Метилглиоксаль активно влияет на внутренние сигнальные пути: активирует гликолиз, может нарушать рецепторную инсулиновую сигнализацию, а также индуцировать провоспалительные факторы в нейтрофилах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках [26]. Кроме того, метилглиоксаль влияет на программирование экспрессии генов [27], на внутриклеточную кальциевую сигнализацию [28, 29], на ионные каналы [29], на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [30].

Карбонильный, окислительный и нитрозативный стрессы в биологических системах неразделимы и образуют «порочный круг», вместе составляют элементы сложной сети реакций. Эти молекулярные стрессы с образованием сигнальных молекул необходимы для быстрых неспецифических реакций организма («бороться или бежать»), индуцируя неспецифические посттрансляционные модификации, обуславливающие механизм быстрого приобретения новых свойств [31]. Активные стрессорные сигнальные молекулы осуществляют неферментативную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, в том числе неферментативное гликирование. Защитное действие активных сигнальных молекул проявляется напрямую и опосредованно. Прямая защита заключается в стабилизации (выключении функции) белков клетки. Опосредованная защита включает участие сигнальных молекул в следующих процессах: 1) регуляция сигнальных путей клетки, в том числе ответственных за реакцию на стресс; 2) перепрограммирование эпигенома (через гистоны, ДНК метилазы); 3) появление дополнительных реакций метаболизма; 4) запуск механизма мутагенеза, индуцированного стрессом [1]. Защитой от карбо-

нильного стресса служат активация глиоксилазы I и II, кеторедуктазы, утилизация активных форм кислорода в организме, восстановленный глутатион, а также использование фармпоглоителей метилглиоксала (метформин, карнозин) [1, 30–33].

Модифицированные белки. Целый ряд изменений, возникающих при стрессе, имеет биохимическую целесообразность, т.е. их до определенной степени выраженности можно считать адаптационными. Для каждого вида метаболического стресса имеются дозозависимые границы физиологического и патологического воздействия. Благодаря гормональной стимуляции (гормезису), малые дозы активных молекул, как и мягкие экологические стрессоры, не только не причиняют вред организму, но даже способствуют формированию устойчивого феномена, приспособлению к широкому разнообразию изменений внешней и внутренней среды [1, 16, 34].

В результате воздействия активных молекул в организме накапливаются модифицированные альбумин, гемоглобин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), коллаген [1]. Окисленные ЛПНП скапливаются в атеросклеротически измененных сосудах и плохо поддаются деградации в лизосомах из-за модификации и инактивирования лизосомных протеаз. Неферментативное гликирование белковых молекул приводит к появлению новых карбонильных групп, что сочетается с дальнейшим изменением свойств белков [1, 33]. В норме уровень активных молекул снижают антиокислительные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, каталаза и др.), а их неферментативное гликирование — важный фактор, усиливающий окислительный стресс [1].

Модифицированные белки со слегка измененной структурой при адекватном воздействии сигнальных молекул обратимо приобретают новые каталитические и агрегационные свойства, а также повышенную устойчивость к протеолизу, изменение коллоидных реакций, усиление агрегации и уменьшение степени дисперсности [1]. В то же время при метаболических стрессах активные сигнальные молекулы, образующиеся уже на начальных стадиях, могут быть факторами стабилизации белковых молекул. Модификация белков и нуклеотидов может благоприятствовать развитию защитных реакций на уровне организма, а именно — провоцировать воспалительную реакцию, запустить запрограммированную гибель поврежденных клеток (некроз, апоптоз, аутофагия), а также при повторных повреждениях индуцировать перестройки в эпигеноме [1]. После всех первичных изменений, появляющихся в секундно-минутной шкале в структуре макромолекул белков, происходят видимые изменения на уровне целой клетки и организма. В частности, при возникновении локальных конформационных перестроек отмечаются изменения рецепторных, транспортных и других белков

клетки под действием адекватных (гормоны, метаболиты, простагландины) и неадекватных (воздействия, к которым не существует комплементарных рецепторов) раздражителей [1]. Такие белки с измененной структурой обладают новыми патологическими и агрегационными свойствами, высокой чувствительностью к сорбции—десорбции, благодаря чему клетка может в течение секунд изменить метаболизм (древняя «система быстрого реагирования»). В настоящее время хорошо известно, что метаболические стрессы с высокой интенсивностью модификации белков приводят к развитию хронических, прогрессирующих обменных болезней: сердечно-сосудистых заболеваний (ЛПНП, альбумин и др.), сахарному диабету (рецепторы инсулина, гемоглобин), аутоиммунным (различные модифицированные белки с антигенными свойствами) и нейродегенеративным (паркин, металлотиионеины) заболеваниям, генным мутациям в соматических клетках (гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза), дисплазии соединительной ткани (гликированный коллаген) и др. [1, 5, 32].

Гликированный гемоглобин. Участие гликированного гемоглобина в развитии последствий карбонильного стресса заключается, в частности, в повреждении эритроцитов. Структурные перестройки гемоглобина происходят в результате окисления аминокислотных остатков (цистина, гистидина, тирозина, триптофана), нитрозилирования аминокислотных остатков (цистина, тирозина, триптофана, метионина), хлорирования остатков лизина, метионина, глицина, аргинина, образования стабильных соединений аминокислот с активными карбонильными соединениями [1]. Благодаря тому, что гемоглобин относится к долгоживущим белкам (120 ± 20 дней), аккумулирующим различные посттрансляционные модификации, его измененные формы используют в диагностике различных метаболических нарушений, например уровень гликированного гемоглобина (HbA) — более устойчивый показатель гипергликемии, который служит «золотым стандартом» при диагностике сахарного диабета.

Одно из последствий сахарного диабета — микроангиопатии, развивающиеся вследствие поражения эндотелиальных клеток и мембран эритроцитов активными карбонильными соединениями [1, 33]. Повреждение липидных компонентов мембран эритроцитов отрицательно влияет на их механические свойства и целостность, в результате чего повышается вероятность гемолиза и выхода гликированного гемоглобина в кровеносное русло с отложением в периферических артериолах. Имеет значение и то, что часть гемоглобина обратимо связана с мембраной эритроцита и увеличение его количества в мембране снижает ее устойчивость к гемолизу [34].

Структурные изменения гемоглобина сопровождаются его дестабилизацией, утратой ряда свойств. Установлено, что гликированный гемоглобин имеет

более высокое сродство к кислороду, в результате чего затрудняется отдача кислорода в тканях (тканевая гипоксия) с усилением анаэробного гликолиза [35, 36]. Патологически измененные эритроциты, помимо гемолиза, обнаруживают склонность к агрегации и апоптозу [1]. Показано, что токсическое действие гликированного гемоглобина связано со следующим: 1) развитие вазоконстрикции в результате окисления оксида азота до нитрита в реакции с окси-гемоглобином; 2) образование активных радикальных продуктов супероксидного анион-радикала, пероксинитрита, ферил- и оксиферилгемоглобина, которые индуцируют окисление ЛПНП в плазме; 3) реакция свободного гема, который стимулирует образование активных форм кислорода и медиаторов воспаления через активацию транскрипционного фактора NF- κ B в эндотелиальных клетках, а также активирует макрофаги и нейтрофилы [37, 38]. В совокупности все эти явления приводят к нарушению реологических свойств крови, окклюзии и воспалительным изменениям в сосудах [39–41].

«Неэффективный» альбумин. Влияние стрессовых ситуаций на белки демонстрируют также структурно-функциональные изменения альбумина при патологии. Обнаружение таких изменений стало возможным после разработки специфических флуоресцентных зондов (в частности, K35) во второй половине прошлого века [42, 43]: интенсивность флуоресценции K35 коррелирует с количеством связывающих (эффективных) свойств альбумина. Альбумин – глобулярный полифункциональный транспортный белок, главным образом переносящий в клетки субстрат для образования АТФ в митохондриях – неэстерифицированные жирные кислоты (C16:0, C18:0, а также в небольших количествах C18:1 и C18:2), для которых в молекуле альбумина имеются специфические и неспецифические центры связывания; в результате заполнения этих центров обеспечивается стабильность молекулы. Нарушение таких связей приводит к катаболизму альбумина. Альбумин переносит 90% жирных кислот крови, в то время как липопротеины – только остальное количество. Кроме того, альбумин обратимо связывает и транспортирует такие низкомолекулярные эндогенные и экзогенные молекулы (лиганды), как билирубин, глюкоза, лекарственные препараты, гормоны, ионы металлов (Fe, Zn, Cu, Ni, Ca) и др., до 10 лигандов на 1 молекулу [42–45].

Молекула альбумина обладает высокой чувствительностью и при изменении окружающих условий может радикально менять свойства всей белковой глобулы: изменять расположение своих трех доменов в виде цепочки, что увеличивает проницаемость альбумина через гломерулярный фильтр [44, 46, 47]. Молекулы альбумина участвуют в неспецифической реакции адаптации, проявляют антиоксидантную активность [43]. При связывании активных сигналь-

ных молекул с альбумином в нем происходят конформационные перестройки с появлением новых доступных мест связывания с токсичными метаболитами, что усиливается при ацидозе.

Хотя альбумин устойчив к разрушению, его молекула быстро приспосабливается к новым условиям существования в здоровом организме, однако при развитии метаболического стресса, появлении активных форм кислорода, активных форм азота, активных карбонильных соединений и увеличении их количества отмечаются значительные отклонения в структуре и функциях альбумина [43]. Нарушение дисульфидных связей, в норме сохраняющих глобулярную структуру альбумина, приводит к разрыву этих связей активными сигнальными молекулами при стрессе и, как следствие, потере глобулярной структуры [46, 47]. Снижается количество специфических мест связывания («эффективной концентрации альбумина»), повышается индекс токсичности, зависящий от соотношения общего и «эффективного» количества альбумина, нарушается доставка необходимых субстанций к тканям [46]. Снижение транспортных функций альбумина выявлено при атеросклерозе, ожогах, перитоните, сепсисе, гепатитах, инфаркте миокарда, лейкозе, бронхиальной астме, психических заболеваниях, уремии [43, 44, 48]. При атеросклерозе нарушение переноса неэстерифицированных жирных кислот альбумином в клетки обуславливает гиперлипидемию и перегрузку липопротеинами низкой и очень низкой плотности с повышением риска повреждения сосудов и образования в них липидных атеросклеротических бляшек. Сами белковые компоненты липопротеинов также подвергаются изменению структуры и функции под действием «стрессорных» метаболитов, что еще более увеличивает риск развития атеросклероза [43, 49].

Белки и микроэлементы. При конформационной перестройке основной мишенью активных сигнальных молекул (и других эндогенных метаболитов) в белках служат SH-группы – регуляторные центры, молекулярные переключатели активности белков [1, 50, 51]. SH-группы имеют повышенную способность связываться с микроэлементами, вызывая изменение свойств белков. Активные молекулы, таким образом, являются модуляторами чувствительности и резистентности клетки, могут оказывать как стимулирующее, так и угнетающее действие на метаболизм, одновременно повышая устойчивость к протеолизу, изменяя коллоидные реакции, агрегацию белков и уменьшая степень их дисперсности [1, 52]. Часть белков с измененной структурой объединяется в кластеры, увеличивая вязкость внутриклеточной среды [53]. Однако часть «расплавленных белковых глобул» подвергается стабилизации и возвращается к первоначальному объему в связи с активным захватом микроэлементов, обеспечивающим плотную упаковку, возвращающим компакт-

ность, но не функциональную активность [54–56], обуславливая появление чужеродных (антигенных) свойств молекуле белка.

Модифицированные белки, перегруженные в 2–7 раз микроэлементами (Fe, Zn, Cu, Ni), были обнаружены в воспаленной интиме аорты под атеросклеротическими бляшками в аутопсийном материале людей (возраст 70–90 лет), умерших от атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца. В отличие от интимы под бляшкой в соседних областях сосуда не отмечалось увеличения содержания микроэлементов [41, 57]. Аналогичные данные были получены при исследовании атеросклеротически измененной аорты мышей и кроликов с экспериментальным атеросклерозом при скоплении ЛПНП в интиме поврежденных сосудов [58–61].

Повышение лигандных свойств белков по отношению к микроэлементам с высокой константой устойчивости образованных комплексов (Fe, Zn, Cu, Ni) было также установлено в модельных экспериментах *in vitro* на упорядоченных ленгмюровских белковых пленках при действии на них эндогенных токсикантов [54–56]. Для создания белковых ленгмюровских пленок на поверхности жидкости были использованы щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза, альбумин, гемоглобин в присутствии 0,09 М мочевины. Эта концентрация мочевины не вызывает денатурацию белков, но достаточна для изменения их конформации с появлением новых лигандных локусов, обеспечивающих агрессивный захват микроэлементов из водной субфазы с высокой степенью очистки (не более 10^{-7} М микроэлементов). Такие белки на 70–80% теряют функциональную активность. Повышенное количество белков, перегруженных микроэлементами (микропротеинурия 120–450 мг/сут), обнаруживается в моче у детей с хронической интоксикацией (хронический гипоксический синдром) при наследственной дисплазии соединительной ткани – синдромах Элерса–Данло, Марфана, а также при приобретенных нефропатиях, эконефропатиях, развивающихся в результате воздействия токсикантов в среде проживания детей – пестицидов, продуктов цементного производства, электронной промышленности [62]. Микропротеинурия с повышенным содержанием микроэлементов в белках обнаруживается еще в доманифестный период нефропатии (при нормальной функции почек, в отсутствие лейкоцитов, эритроцитов в моче). Фракционирование выделенных из мочи белков позволило установить, что в их состав входят альбумины (30–50%) и низкомолекулярные белки (мм 20–60 кДа), в том числе микроглобулины, трансферрин, миоглобин и др. Эти белки, «неузнаваемые» реабсорбционными системами канальцев почек, в повышенных количествах выделяются с мочой. Переход от бессимптомной микропротеинурии к дисметаболической нефропатии сопровож-

дается появлением более или менее постоянной микрогематурии, лейкоцитурии. При этом в моче появляются различные признаки нарушения обмена: повышение содержания оксалатов, средних молекул, фибриногена, продуктов перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты мочи, кристаллурия (соли фосфатов, кальция), что характерно для снижения биоэнергетики, риска развития мочекаменной болезни и постепенно развивающегося склероза почек [62]. В качестве защиты организма от модифицированных микроэлементами белков с риском антигенной агрессии предлагается применение антиоксидантов [1, 63, 64], а также хелатирующих агентов – бисфосфонатов, связывающих в прочные комплексы микроэлементы, освобождающиеся при белковых перестройках [65].

Заключение

Неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование обычно сопровождается увеличением в крови содержания стрессорных гормонов – кортизола, адреналина, мобилизующих обменные процессы. При этом организм, несмотря на изменение своего состояния, приобретает способность сохранять относительную стабильность внутренней среды. Однако при сильных раздражителях, наряду с элементами адаптации, возникают элементы напряжения и даже повреждения. Ответ на разные стимулы может развиваться как на уровне целого организма, так и в различных его системах. Молекулярные механизмы на клеточном уровне затрагивают изменения мембранных липидов, углеводов и формирование адаптивного ответа через модификацию белков, их функций и сеть ферментативных и неферментативных процессов. Под действием активированных гормонами окислительных ферментов (ксантиноксидаза, моноаминоксидаза и др.) происходит накопление в организме супероксидного аниона и его производных – активных форм кислорода с развитием окислительного стресса. Активные формы кислорода – мощный модификатор структуры и функции белков, липидов, углеводов. Кроме того, супероксид, взаимодействуя с оксидом азота, образует активные формы азота – нитриты, нитраты, пероксинитриты, обуславливая развитие нитрозативного стресса. При взаимодействии с углеводами и липидами развивается карбонильный стресс с образованием активных карбонильных соединений, также играющих роль модификаторов белковых молекул. Такая модификация обусловлена свойством активных молекул спонтанно вступать в реакции с аминокислотными остатками белков. Реакционноспособные (сигнальные) молекулы оказывают дозозависимые влияния на метаболизм – от регуляторных до нарушающих структуру биологических систем. Активные молекулы сигнализируют клетке о наличии стрессовой ситуации, участвуют в органи-

защитной реакции или приводят к развитию хронических обменных заболеваний, для каждого из которых отмечается преимущественное повреждение «своих» белков. Неослабевающий интерес иссле-

дователей к проблеме метаболических стрессов объясняется не только новыми открытиями в проблеме, но и поиском эффективных средств защиты от патологического действия метаболических стрессов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф. Карбо- нильный стресс: от бактерий до человека. Петрозаводск: ИП Марков Н.А., 2018; 225. [Kosmachevskaya O.V., Shu- maev K.B., Topunov A.F. Carbonyl stress: from bacteria to hu- mans. Petrozavodsk: IP N.A. Markov, 2018; 225. (in Russ.)]
2. Владимиров Ю.А. Нарушение барьерных свойств внутрен- ней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз. Биологические мембраны 2002; 19(5): 356–377. [Vladi- mirov Yu.A. Violation of the barrier properties of the inner and outer membranes of mitochondria, necrosis and apoptosis. Bio- logicheskie membrany 2002; 19 (5): 356–377. (in Russ.)]
3. Селье Г. Как стать ученым. Под ред. М.Н. Кондрашовой, И.С. Хорола. М.: Прогресс, 1987; 368. [Cellier G. How to become a scientist. M.N. Kondrashova, I.S. Khorola (eds). Moscow: Progress, 1987; 368. (in Russ.)]
4. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишо- ва Ю.А. Окислительный стресс как причина системно- го старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (ЭСПА-ЛИПОН) в лечении и профилактике возраст-ас- соцированных заболеваний. Фарматека 2014; 6: 45–56. [Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A. Oxidative stress as a cause of systemic aging. The role of al- pha-lipoic acid (ESPA-LIPON) drugs in the treatment and prevention of age-related diseases. Farmateka 2014; 6: 45–56. (in Russ.)]
5. Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B., Tiwari R., Chakraborty S. Oxidative stress. Prooxidants, and anti- oxidants. Interplay Biomed Res 2014; 7: 612–664. Doi: 10.1155/2014/761264
6. Gralas-Delamarche A., Debre F., Vinsent S., Cillard J. Phys- ical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflam- mation loop. Free Radic Res 2014; 48(1): 93–108. Doi: 10.3109/10715762.2013.847528
7. Kim Y.W., Bysova T.V. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. Blood 2014; 123(5): 62–81. Doi: 10.1182/ blood-2013-09-512749
8. Robert A.M., Robert L. Xantin-oxidoreductase, free radicals and cardiovascular disease. Pathol Oncol Res 2014; 20(1): 1–10. DOI: 10.1007/s12253-013-9698-x
9. Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Ima- da I., Utsumi K. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. Current Med Chem 2003; 10(23): 2495–2505. DOI: 10.2174/0929867033456477
10. Marnette L.J. Oxiradicals and DNA damage. Carcinogenesis 2000; 21(3): 361–370.
11. Shames D.S., Minna J.D., Gazdar A.F. DNA methylation in health, disease and cancer. Current Mol Med 2007; 7(1): 85–102. DOI: 10.2174/156652407779940413
12. Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? Arch Biochem Biophys 2008; 476(2):107–112. DOI: 10.1016/j. abb.2008.01.028
13. Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. Physiol Res 2010; 59(4): 459–469.
14. Zhang F.-F., Zhang Y.-F., Zhu H.-J. Effects of kaempherol quercetin on cytochrome 450 activities in primarily cultured and hepatocytes. Zhejiang Da Xue Xue Bai Yi Xue Ban 2006; 35(1): 18–22.
15. Snedecok S.J. Sudharshan L., Cappelleri J.C., Sadosky A.B., Mehta S., Botteman M.F. Sistematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. Pain Pract 2014; 14(2): 167–184. DOI: 10.1111/ пап.12054
16. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог: 2005; 88. [Garkavi L.Kh. Activation therapy. Antistress activation and training reactions and their use for healing, pre- vention and treatment. Taganrog: 2005; 88. (in Russ.)] www. rak.by.https://www.skif.biz/files/454c39.pdf.
17. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота, биологиче- ская роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования 2015; 4: 1–9. [Kuznetsova V.L., Solo- vyuova A.G. Nitric oxide, biological role, mechanisms of ac- tion. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education) 2015; 4: 1–9. (in Russ.)]
18. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxid and perox- initrite in health and disease. Physiol Res 2007; 87: 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006
19. Tomomi G., Masataka M. Nitric oxidt and endoplasmic re- ticulum stress. Arteriosclerosis, Trombos Vasc Biol 2006; 26: 1439–1445. DOI: 10.1161/01.ATV.0000223900.67024.15
20. Knott A.B., Bossy-Wetzel E. Nitric oxide in health and dis- ease of the nervous system. Antioxidant Redox Signaling 2009;11(3): 541–553. DOI: 10.1089/ARS.2008.2234
21. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследова- ниях. Вестник Российской АМН 2000; 4: 3–5. [Vanin A.F. Nitric oxide in biomedical research. Vestnik Rossiiskoi AMN 2000; 4: 3–5. (in Russ.)]
22. Сосунув А.А. Оксид азота как межклеточный посредник. Соровский образовательный журнал 2000; 6: 27–34. [Sosunov A.A. Nitric oxide as an intercellular mediator. Sor- ovskiy obrazovatelnyi zhurnal 2000; 6: 27–34. (in Russ.)]
23. Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabe- tes and its complications. Physiol Res 2010; 49:147–156.
24. Fiori F., Lombardi A., Miele C., Giudicelli J., Beguinot f., Van Obberghen E. Methylglyoxal impairs insulin signaling and insulin action on glucose-induced insulin. Diabetologia 2011; 54: 2941–2952. DOI: 10.1007/s00125-011-2280-8
25. Dhar A., Dhar I., Jiang B., Desai K.M., Wu I. Chronic meth- ylglyoxalic infusion by minipump causes pancreatic beta-cell dysfunction and induces type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. Diabetes 2011; 60: 899–908. DOI: 10.2337/db10-0627
26. Uribari J., Cai W., Peppia M., Goodman S., Ferrucci L., Striker G., Vlassara H. Circulating glycotoxins and dietary ad- vanced glycation end products: two links to inflammatory re- sponse, oxidative stress and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62: 427–433. DOI: 10.4236/ojps.2012.22003
27. Oguri M., Nakajima T., Yamamoto Y., Takano N., Tanaka T. et al. Effects methylglyoxal on human cardiac fibroblast: role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA) channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014; 307: 1339–1352. DOI: 0.1152/ajpheart.01021.2013
28. Chan W.H., Wu Y.J. Methylglyoxal and high glucose co-treat- ment induces apoptosis or necrosis in human vein endothelial cells. J Clin Biochem 2008; 103: 1144–1157. DOI: 10.1002/ jcb.21489
29. Radu B.M., Dumitrescu S.H.E., Mustaciosu C.C., Radu M. Dual effect of methylglyoxal on the intracellular Ca²⁺ signal- ing and neurite outgrowth in mouse sensory neurons. Cel Mol

- Neurobiol 2012; 32: 1043–1057. DOI: 10.1007/s10571-012-9823-5
30. Ichihashi M., Yagy M., Monoto K., Yonet A. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti -Agig Med* 2011; 8: 23–29. DOI: 10.3793/jaam.8.23
 31. Piedrafita G., Keller M.A., Ralser M. The impact of non-enzymatic reactions and enzyme promiscuity on cellular metabolism during (oxidative) stress conditions. *Biomolecules* 2015; 5: 2101–2122. DOI: 10.3390/biom5032101
 32. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Shumaev K.V., Kumskova E.M., Vigimaa M. The initiation of the free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem* 2014; 395: 241–252. DOI: 10.1007/s11010-014-2131-2
 33. Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.V., Nasybullina E.I., Gubkina S.A., Topunov A.F. Interaction of S-nitrosoglutathione with methemoglobin under conditions of modeling carbonyl stress. *Hemoglobin* 2013; 37: 205–218. DOI: 10.3109/03630269.2013.773911
 34. Stefanovic A., Jeremic K., Kadija S., Mitrovic M., Filimonovic D. et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor. Case report and review of literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2013; 34: 275–277.
 35. Громова Н.В., Мартынова М.И., Проснякова К.В., Ревин В.В., Ревина Э.С., Сейкина А.И., Столбова Т.А. Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека. *Огарев-Online* 2016; 24(89): 7. [Gromova N.V., Martynova M.I., Prosnayakova K.V., Revyn V.V., Revina E.S., Seikina A.I., Stolbova T.A. The effect of hypoxia on the conformation and redistribution of hemoglobin in human red blood cells. *Ogarev-Online* 2016; 24(89): 7. (in Russ.)]
 36. Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., Романцов М.Г. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции. *Успехи современного естествознания* 2006; 12: 29–32. [Bouillon V.V., Khnychenko L.K., Sapronov N.A., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E., Romantsov M.G. Evaluation of metabolic changes in hypoxia at the molecular-cellular level and the possibility of their medical correction. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2006; 12: 29–32 (in Russ.)]
 37. Dutra F.F., Bozza M.T. Heme innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol* 2014; 5: 115. DOI: 10.3389/fphar.2014.00115
 38. Schaer D.J., Buchler P.W., Alayash A.I., Belcher J.D., Vercellotti G.M. Hemolysis and free hemoglobin resisted: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 2013; 121: 1276–1284. DOI: 10.1182/blood-2012-11-451229
 39. Buchner P.W., Agnello F.D. Toxicological consequences extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 275–291. DOI: 10.1089/ars.2009.2799
 40. Северин Ф.Ф., Фенюк Б.Ф., Скулачев В.Н. Возможная роль гликирования белков в «устройстве больших биологических часов». *Биохимия* 2013; 78(9): 1331–1336. [Severin F.F., Fenyuk B.F., Skulachev V.N. The possible role of protein glycation in the “device of a large biological clock”. *Biokhimiya (Biochemistry)* 2013; 78(9): 1331–1336. (in Russ.)]
 41. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Новикова Н.Н., Ковальчук М.В. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. *Молекулярная медицина* 2013; 3: 45–52. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Novikova N.N., Kovalchuk M.V. Modification of protein molecules under endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. *Molekulyarnaya Meditsina* 2013; 3: 45–52. (in Russ.)]
 42. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 440. [Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 440. (in Russ.)]
 43. Тумов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 1999; 4: 3–11. [Titov V.N. Albumin, saturated fatty acid transport, and metabolic stress syndrome (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 1999; 4: 3–11. (in Russ.)]
 44. Комарова М.Н., Грызунов Ю.А. Строение молекулы альбумина и ее связывающих центров. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 28–51. [Komarova M.N., Gryzunov Yu.A. The structure of the albumin molecule and its binding centers. In: Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 28–51. (in Russ.)]
 45. Levit D.G., Levit M.D. Human serum albumin homeostasis: new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016; 15(9): 229–255. DOI: 10.2147/IJGM.S102819
 46. Добрецов Г.Е. Параметры связывания зонда Л-35 с альбумином сыворотки крови. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 170–178. [Dobretsov G.E. The binding parameters of the probe L-35 with serum albumin. In: Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 170–178. (in Russ.)]
 47. Комарова М.Н. Микроальбуминурия и заболевания человека. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 84–94. [Komarova M.N. Microalbuminuria and human diseases. In: Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 84–94. (in Russ.)]
 48. Тумов В.Н. Изменение связывающих свойств альбумина в динамике инфаркта миокарда: альбумин и транспорт жирных кислот. *Кардиология* 2001; 10: 19–23. [Titov V.N. Change in the binding properties of albumin in the dynamics of myocardial infarction: albumin and transport of fatty acids. *Kardiologiya* 2001; 10: 19–23. (in Russ.)]
 49. Тумов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М, 2015; 237. [Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of diseases of civilization. Atherosclerosis. Moscow: INFRA-M, 2015; 237. (in Russ.)]
 50. Yang J., Carroll K.S., Liebler D.C. The expanding landscape of the thiol redox proteome. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15(1): 1–11. DOI: 10.1074/mcp.O115.056051
 51. Klomsiri C., Karpus P.A., Poole L.B. Cysteine-based redox switches in enzymes. *Antioxid Redox Sygnal* 2011; 14: 1065–1077. DOI: 10.1089/ars.2010.3376
 52. Александров В.Я. Реактивность клеток и белки. Л.: Наука, 1985; 378. [Alexandrov V.Ja. Reactivity of cells and proteins. L.: Nauka, 1985; 378. (in Russ.)]
 53. Бычкова В.Е., Басова Л.Б., Балобанов В.А. Как мембранная поверхность действует на структуру белков. *Успехи биологической химии* 2014; 54: 133–202. [Bychkova V.E., Basova L.B., Balobanov V.A. How the membrane surface affects the structure of proteins. *Uspekhi biologicheskoi khimii* 2014; 54: 133–202. (in Russ.)]

54. Novikova N., Kovalchuk M., Stepina N., Gyautdinov R., Chukhrai E., Yurieva E. Distinct effect of xenobiotics on the metal-binding properties of protein molecules. *J Synchrotrons Rad* 2015; 22: 1001–1007. DOI: 10.1107/S1600577515005627
55. Новикова Н.Н., Ковальчук М.Н., Юрьева Э.А., Коновалов О.В., Рогачев А.В., Степина Н.Д. Рентгенофлуоресцентные измерения в условиях полного внешнего отражения для исследования взаимодействия белков с ионами металлов в биологических системах. *Кристаллография* 2012; 57(5): 727–734. [Novikova N.N., Kovalchuk M.N., Yurieva E.A., Kononov O.V., Rogachev A.V., Stepina N.D. The possibility of X-ray fluorescence measurement in term of air defence for the study of molecular mechanisms of disorders of microelement balance in body. *Kristallografiya* 2012; 57(5): 727–734. (in Russ.)]
56. Novikova N.N., Kovalchuk M.N., Yurieva E.A., Kononov O.V., Stepina N.D., Rogachev A.V. The enhancement of metal-binding properties in hemoglobin: the role of mild damaging factors. *J Physical Chem* 2019;123: 8370– 8377. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b06571
57. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2014; 59(3): 6–17. [Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59 (3): 6–17. (in Russ.)]
58. Gajda M., Banas K., Banas A., Jawien J., Mateuszuk L., Chlopicki S. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaques of apoE/ LDLR-double Knockout mice assessed by synchrotron radiation-induced micro-XRF. *X-ray Spectrom* 2006; 37: 495–502. DOI: 10.1002/irs.1075
59. Gajda M., Kowalska J., Banas A., Banas K., Kwiatek W.M., Kostogryz R.B. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaques of apoE/ LDLR-double knockout mice subjected to dietary and pharmacological treatments. *Synchrotron Rad Nat Sci* 2010; 9(1): 114–115. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2011.02.021
60. Watt F., Rajendran R., Ren M.Q., Tan B.K.N., Halliwell B. A nuclear microscopy study of trace elements Ca, Fe, Zn, and Cu in atherosclerosis. *Nucl Instr And Meth In Phis Res* 2006; 249: 646–652. DOI: 10.1016/j.nimb.2006.03.073
61. Lee S.-J., Koh J.-Y. Roles of Zn and metallothionein-3 in oxidative stress-induced lysosomal dysfunction, cell death, and autophagy in neurons and astrocytes. *Molecular Brain* 2010; 3: 30. DOI: 10.1186/1756-6606-3-30
62. Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 71–76. [Yurieva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Sukhorukov V.S., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N. Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(1): 71–76. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-71-76
63. Shumaev K.V., Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Grjyvj S.V., Novikov A.A., Topunov A.F. New dinitrosyl iron complexes bound with physiologically active dipeptide carnosine. *J Biol Inorg Chem* 2017; 22: 153–160. DOI: 10.1007/s00775-016-1418-z.
64. Скулачев В.П., Скулачев М.В., Фенюк Б.А. Жизнь без старости. М.: Эксмо, 2014; 256. [Skulachev V.P., Skulachev M.V., Fenyuk B.A. Life without old age. Moscow: Eksmo, 2014; 256. (in Russ.)]
65. Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S., Murashev A.N. Protective effect of bisphosphonates on the pathological changes in the blood and tissues in case of experimental atherosclerosis. *Amer J Pharm Pharmacol* 2016; 3(3): 14–19.

Поступила: 06.04.20

Received on: 2020.04.06

Источник финансирования:

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

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.

Занятия спортом при сахарном диабете у детей и подростков

А.С. Шарыкин^{1,2}, С.С. Букин¹

¹ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²ГАУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Children and adolescents with diabetes mellitus and sports

A.S. Sharykin^{1,2}, S.S. Bukin¹

¹Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Moscow Research & Practice Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

Регулярная физическая активность способствует укреплению здоровья, профилактике неинфекционных заболеваний, улучшению качества жизни. У пациентов с сахарным диабетом физические нагрузки являются одним из факторов, дополняющих лечение заболевания, но требуют от пациента знаний об индивидуальных реакциях на физическую нагрузку, необходимости постоянного контроля глюкозы крови, соблюдения правил по введению инсулина и питанию. В статье приводятся особенности рекомендаций на данную тему для детей и подростков.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, физические нагрузки, спорт.

Для цитирования: Шарыкин А.С., Букин С.С. Занятия спортом при сахарном диабете у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 23–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-23-30

Regular physical activity improves health, prevents non-communicable diseases and improves the quality of life. Physical activity for patients with diabetes is one of the factors which complement the treatment of the disease, but the patient should be aware of individual load reactions, the need for constant blood glucose control, compliance with insulin administration and nutrition regulations. The article contains specific recommendations for children and adolescents.

Key words: children, diabetes mellitus, physical activity, sports.

For citation: Sharykin A.S., Bukin S.S. Children and adolescents with diabetes mellitus and sports. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65(5): 23–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-23-30

Гармоничное физическое развитие и здоровье детей во многом связаны с их двигательной активностью и занятиями спортом. Известно, что систематические физкультурные упражнения приводят к уменьшению концентрации глюкозы в крови, снижению массы тела и ликвидации избытка жира, укреплению сердечно-сосудистой и дыхательной систем, способствуют борьбе со стрессом. Превращение липопротеинов низкой плотности в липопротеины высокой плотности снижает риск развития инфаркта и инсульта. Однако существует ряд заболеваний, ограничивающих такие возможности, а научно обоснованные позиции на эту тему недостаточно четкие. К одному из таких заболеваний относится сахарный диабет.

Сахарный диабет — группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина

или обоих этих факторов. Наиболее частые варианты — сахарный диабет 1-го типа и 2-го типа, которые во взрослой популяции встречаются с частотой 5 и 95% соответственно. Среди детей этот показатель составляет 97 и 3% соответственно [1]. Сахарный диабет 1-го типа — наиболее тяжелый вариант — характеризуется деструкцией β -клеток поджелудочной железы, ведущей к абсолютному дефициту инсулина и требующей постоянного контролируемого введения его в организм.

Основной чертой сахарного диабета 2-го типа является инсулинорезистентность, приводящая к относительному дефициту инсулина, однако она может сочетаться и с уменьшением секреции инсулина, неадекватной уровню потребности в нем. Обычно сахарный диабет 2-го типа сопровождается другими нарушениями, характерными для инсулинорезистентности: дислипидемией, артериальной гипертензией, жировой болезнью печени. Верификация заболевания возможна после установления диагноза сахарного диабета и исключения других форм патологии.

При неадекватном контроле сахарный диабет может приводить к нарушениям трудоспособности, толерантности к физическим нагрузкам, быстрой утомляемости. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается поврежде-

© Шарыкин А.С., Букин С.С., 2020

Адрес для корреспонденции: Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., детский кардиолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, кардиолог Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, ORCID: 0000-0002-5378-7316
e-mail: sharykin1947@mail.ru

Букин Сергей Сергеевич — детский эндокринолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-1775-8582.
125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

дением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервной системы, сердца и кровеносных сосудов [2]. К примеру, известно, что по мере появления нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и сахарного диабета достоверно увеличиваются систолическое и диастолическое артериальное давление, степень гипертрофии левого желудочка, уровень креатинина в плазме крови, возникает альбуминурия [3]; при этом каждое повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% сопровождается ростом диастолического артериального давления на 1,73 мм рт. ст. [4].

Наиболее изучены результаты спортивных упражнений у взрослых с сахарным диабетом 2-го типа. Высокая физическая активность может оказаться полезной в трех различных аспектах: 1) хорошая профилактика ожирения; 2) для лиц с ожирением служит одним из компонентов профилактики сахарного диабета 2-го типа в связи со способностью поддерживать более высокий уровень чувствительности к инсулину; 3) у лиц с развившимся сахарным диабетом 2-го типа способствует снижению уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Однако в работах,

посвященных таким исследованиям, имеются противоречивые данные, рассмотренные ниже.

Физическая активность и сахарный диабет 2-го типа. Метаболические расстройства тесно связаны с уровнем физической активности. Известно, что склонность к сидячему образу жизни, значительное время, проводимое перед экраном телевизора, и низкий уровень фитнеса сопровождаются нарушениями чувствительности к инсулину и развитием метаболического синдрома [5, 6] (рис. 1). Существуют работы, прямо доказывающие связь «медийного» времени с повышенным уровнем гликированного гемоглобина в крови у детей и подростков с сахарным диабетом [7].

Как показали исследования американских авторов [8], достаточно интенсивная ежедневная физическая активность в возрасте 13–18 лет отмечается только у 17,6% мальчиков и 21,7% девочек, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. При эргометрическом тестировании около 94% этих детей демонстрируют результаты ниже 10-го перцентиля от рекомендованных в США нормативных показателей. Это вызывает тревогу, так как именно высокие

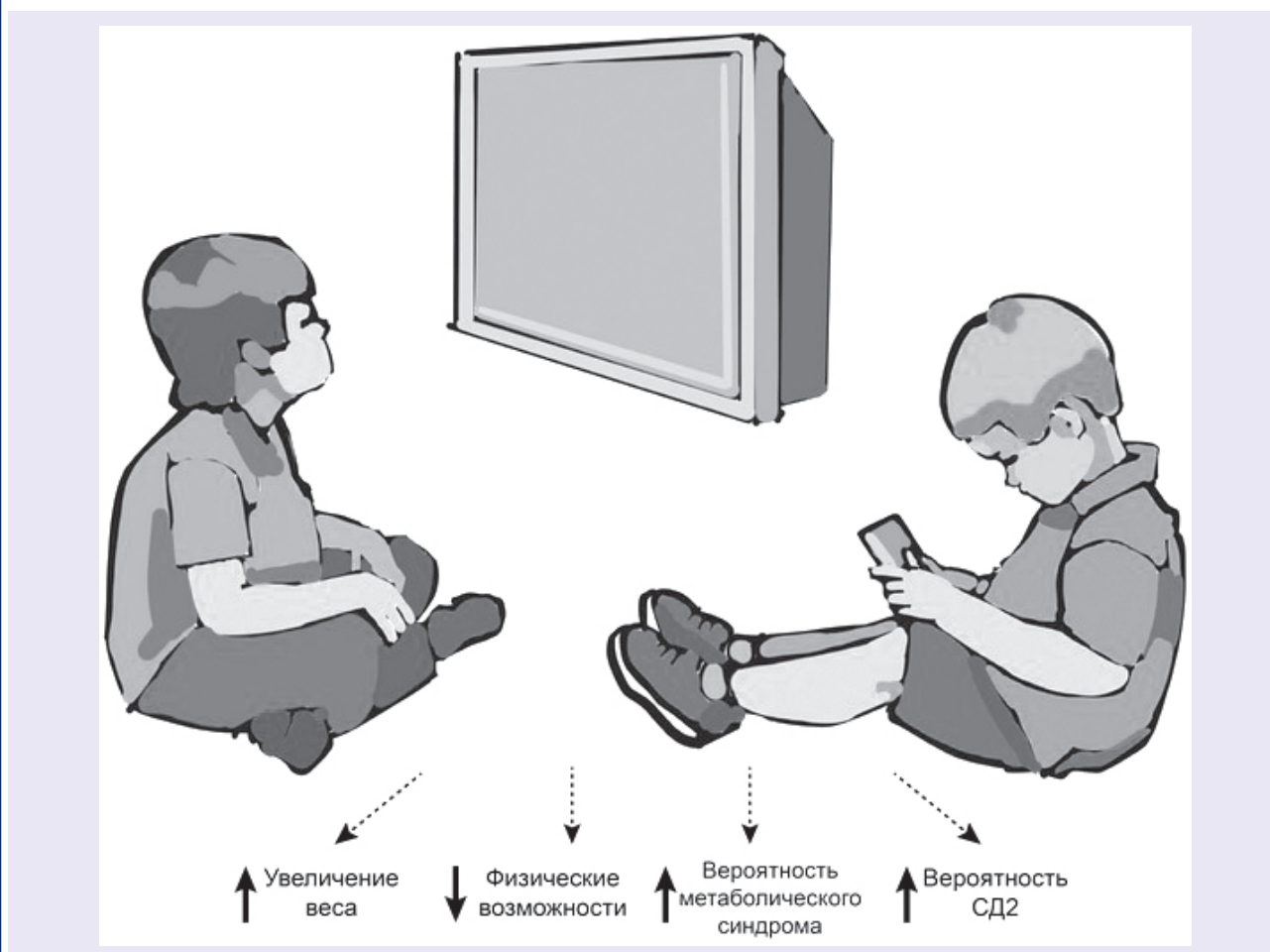


Рис. 1. Последствия «сидячего» образа жизни. Рисунок авторов.

Fig. 1. Consequences of a “sedentary” lifestyle. Drawing by authors.

кардиореспираторные возможности служат детерминантами здоровья, независимо от наличия ожирения или сахарного диабета 2-го типа. Аналогичные данные приводят немецкие авторы: не более 37% подростков имеют ежедневную физическую активность, соответствующую рекомендациям ООН [9]. А, как известно, небольшой уровень активности, не соответствующий потребляемым калориям, приводит к аккумулярованию избытка энергии в виде триглицеридов [10]. Эти расстройства, несомненно, рано или поздно влекут за собой развитие сахарного диабета 2-го типа.

Эпидемиологические исследования показывают, что для профилактики сахарного диабета 2-го типа наиболее благоприятно сочетание умеренной/интенсивной физической нагрузки с растительными пищевыми диетами [6]. Таким образом, для контроля за гликемией теоретически существуют три составляющих: инсулин, диета и физические упражнения. В качестве последних для детей обычно рекомендуется ежедневная физическая активность (интенсивная ходьба, подвижные игры и т. п.) не менее 60 мин. При этом по крайней мере 3 дня в неделю физическая нагрузка должна быть от умеренной до значительной и включать силовые и укрепляющие кости упражнения [5]. Метаанализ работ, посвященных различным типам нагрузок, показывает, что возможны как аэробные, так и резистентные физические нагрузки. Причем наилучший результат достигается при их сочетании [11]. Однако важно, чтобы нагрузки контролировались специалистами и выполнялись не менее 8 нед, так как в противном случае ожидаемый эффект отсутствует.

Благотворное действие интенсивных физических нагрузок подтверждается и наблюдениями за спортсменами высокого уровня, завершившими карьеру [12]. Среди 392 таких лиц риск возникновения сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе был заметно ниже, чем в контрольной группе (отношение шансов – ОШ 0,72; 95% доверительный интервал – ДИ 0,53–0,98 и ОШ 0,58; 95% ДИ 0,38–0,87 соответственно). Риск дополнительно снижался при продолжающихся регулярных физических упражнениях. В то же время имеются сообщения, что сахарный диабет 2-го типа все же развивается у спортсменов с повышенной массой тела (американский футбол, регби) или теряющих спортивную форму [13].

Физические нагрузки, задаваемые лицам с сахарным диабетом 2-го типа при научных исследованиях, обычно занимают в среднем около 53 мин, занятия проводятся 3–4 раза в неделю (11,8 метаболических эквивалента в неделю) на протяжении 18 нед [14], что может соответствовать определенным видам спорта. Представляет интерес, что достигаемые при этом положительные метаболические и гликемические изменения часто не сочетаются со снижением массы тела пациентов. Это возможно из-за умерен-

ного уровня нагрузок, компенсаторного ограничения обычных повседневных физических нагрузок, увеличенного употребления пищи в этот период, нарастания бесжировой массы тела. Кроме того, отмечается, что чувствительность к инсулину меняется в зависимости от физических упражнений по-разному у лиц с избыточной массой или с развившимся сахарным диабетом 2-го типа [15, 16]. В последней группе эти изменения могут отсутствовать. Тем не менее основной вывод метаанализа состоит в снижении уровня гликированного гемоглобина в среднем на 0,66% [14].

Таким образом, занятия спортом для лиц с сахарным диабетом 2-го типа приветствуются, однако цели и характер необходимых физических нагрузок остаются дискуссионными.

Физическая активность и сахарный диабет 1-го типа.

При сахарном диабете 1-го типа возникают еще более сложные проблемы. С одной стороны, никто не утверждает, что физические упражнения следует исключить из жизни детей с диабетом, но с другой – существуют опасения, что могут возникнуть плохо контролируемые последствия. В Российской Федерации детей с сахарным диабетом 1-го типа относят к III–IV группе здоровья в зависимости от компенсации и формально занятия спортом им запрещены [17, 18]. Тем не менее нередко возникают конфликтные ситуации между спортивными врачами и родителями, предлагающими пересмотреть существующие установки на эту тему. Это связано с неоднократными наблюдениями за детьми, занимавшимися каким-либо спортом, у которых в последующем был выявлен сахарный диабет. Как правило, при условии компенсации проявлений сахарного диабета такие дети продолжают успешно тренироваться на основе личных договоренностей с тренерами, а отлучение от спорта сопровождается эмоциональным и психологическим стрессом.

Какие же факторы надо принимать во внимание, рассматривая занятия спортом у детей с сахарным диабетом 1-го типа?

Виды физических нагрузок и их влияние на уровень глюкозы в крови. У здоровых лиц при интенсивных физических нагрузках повышается чувствительность тканей к инсулину, снижается секреция инсулина, повышается уровень контррегуляторных гормонов (катехоламины, гормон роста, кортизол). Это облегчает продукцию глюкозы печенью, что соответствует потреблению глюкозы работающими мышцами и удерживает стабильный ее уровень при большинстве нагрузок [19]. При начале интенсивной анаэробной работы продукция глюкозы может превышать ее потребление мышцами и ее итоговый уровень увеличивается, но это явление носит транзитный характер.

Продолжительность, интенсивность и тип физической нагрузки могут по-разному влиять на уровень глюкозы в крови (рис. 2). В целом аэробные упражнения сопровождаются снижением базального уровня

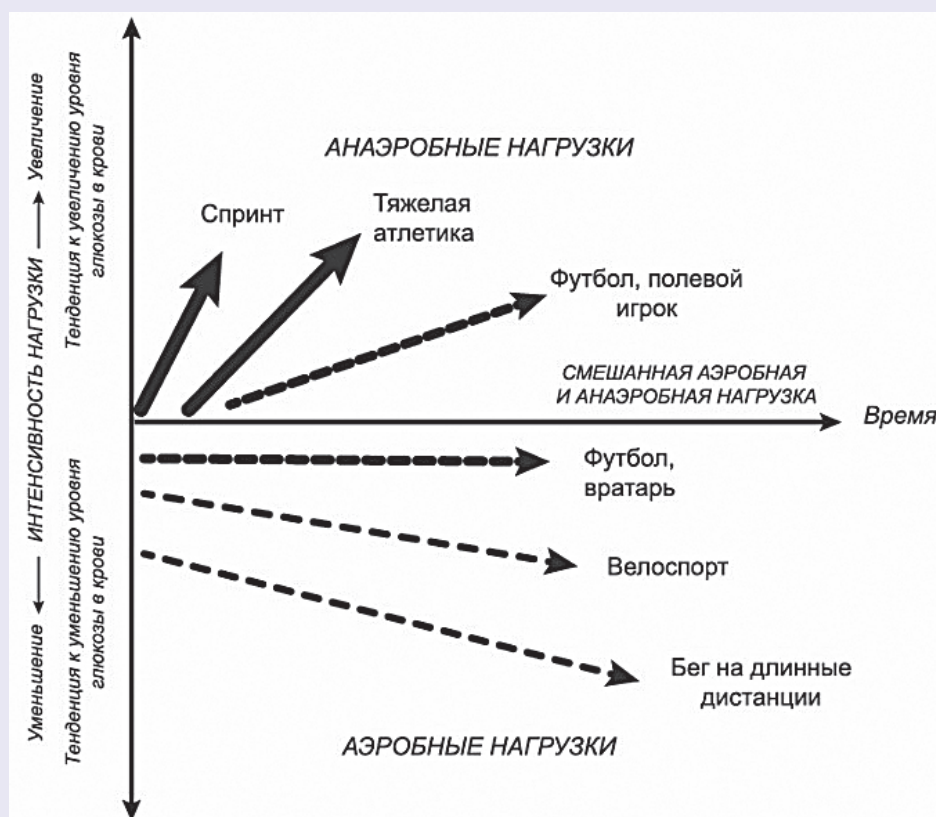


Рис. 2. Иллюстрация влияния различных типов и интенсивности нагрузок на уровень глюкозы в крови (адаптировано из [20] с изменениями).

Fig 2. Illustration of influence of various types and intensity of loads on blood glucose level (adapted from [20] with changes).

глюкозы, в то время как короткие интенсивные нагрузки — ее повышением [19–21].

У детей с сахарным диабетом 1-го типа отсутствует регуляция уровня инсулина на фоне физической нагрузки, необходимый адаптационный режим не достигается. В связи с этим возможно развитие гипо- или гипергликемии вскоре после нагрузки. В последнем случае у больных детей редко наблюдается спонтанная нормализация уровня глюкозы и может потребоваться введение инсулина. Ввиду различной тяжести последствий сахарного диабета 1-го или 2-го типа наиболее настороженное отношение существует к профессиональным занятиям спортом при сахарном диабете 1-го типа.

Аргументы «против» занятий спортом. Как известно, при сахарном диабете возникает ряд неблагоприятных изменений в сердечно-сосудистой системе. По данным [3], у подростков достоверно чаще выявляется гипертрофия левого желудочка с концентрической геометрией и преклинической систолической (уменьшение фракции укорочения) и диастолической (изменение эхокардиографических показателей — уменьшение отношения E/A и удлинение IVRT) дисфункцией. Причем эти показатели хуже, чем у лиц без сахарного диабета сопоставимого возраста, пола, с тем же уровнем артериального давления и величиной жировой массы.

Таким образом, уже у молодых лиц формируется фенотип диабетической кардиомиопатии, вклад в которую вносит аккумуляция в миокарде конечных продуктов гликолиза. Это может сочетаться с ранней дислипидемией и дисфункцией почек. Сформировавшиеся осложнения сахарного диабета (почечная недостаточность, нарушения зрения, поражения периферических сосудов, периферическая нейропатия) могут усугубляться при интенсивных спортивных упражнениях.

К главным опасностям, которые необходимо предотвращать у спортсменов с сахарным диабетом 1-го типа, относятся гипогликемия, возникающая при физических нагрузках и в меньшей степени — обострение гипергликемии и кетоацидоза. К прогрессированию симптомов и осложнений диабета могут привести следующие факторы, сопровождающие нагрузки [22]:

- затрудненный контроль уровня глюкозы;
- увеличение риска повреждения почек из-за дегидратации;
- увеличение риска повреждения ног из-за сниженной чувствительности вследствие периферической нейропатии;
- увеличение риска развития осложнений в виде нарушения функции глаз при задержке дыхания, наклонах или сотрясениях головы;

- прогрессирование артериальной гипертензии при поднятии тяжестей.

- увеличение риска внезапной смерти при нагрузке у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями;

- нарушение уровня глюкозы в крови и дозировки инсулина вследствие недомогания/перетренированности и потери аппетита;

- изменение скорости абсорбции инсулина при усилении кровотока в области его введения.

Следует учитывать, что физическая нагрузка может снизить уровень глюкозы, но максимально только на несколько дней и контроль ее уровня в это время должен быть усилен. Регулярная физическая нагрузка повышает чувствительность к инсулину и другим лечебным средствам, однако этот вопрос недостаточно исследован при диабете 1-го типа у детей. Так как реакция на нагрузку переменчива, каждый спортсмен должен сам (первоначально совместно с врачом) определять дозу и время введения инсулина для усвоения пищи перед соревнованиями, что выполняется не всегда достаточно точно. Возможно, что использование технологии непрерывного мониторинга глюкозы в крови реальном времени позволит улучшить такой контроль.

Аргументы «за» занятия спортом. Возможность и необходимость заниматься спортом тем не менее широко обсуждается в научной литературе применительно к взрослым пациентам. Для них физические нагрузки рекомендуются как часть терапии при сахарном диабете 1-го типа и особенно при диабете 2-го типа в связи с тем, что при работе мышцы потребляют в 20 раз больше глюкозы, чем в покое, и ее уровень в крови снижается. Кроме того, усиливается чувствительность тканей к инсулину, облегчается метаболизм гликогена в скелетных мышцах. У детей относительно безопасными считаются простые упражнения, выполняемые в свободное время и повышающие общую физическую активность: ходьба, бег трусцой, велопогулки, танцы. Однако не показаны тяжелые анаэробные физические нагрузки типа спринтерского бега, жима штанги, гиревого спорта, глубоководного ныряния. Обязательное условие выполнения упражнений — компенсация гипергликемии.

Что касается регулярных занятий спортом, то данные рандомизированных клинических исследований о роли таких занятий у детей с сахарным диабетом практически отсутствуют, поэтому можно опираться только на согласованные экспертные мнения в этой области и параллели с исследованиями у взрослых. Каковы же аргументы «за»?

В небольшом (по числу участвовавших в нем пациентов) исследовании у подростков и молодых людей с неосложненным сахарным диабетом 1-го типа было выявлено, что комбинированные аэробные и резистентные тренировки (1 ч 1 раз в неделю в течение 12

нед) позволяют контролировать индекс массы тела, повышают максимальное мышечное усилие, максимальную интенсивность физической нагрузки [23]. Улучшаются внимание и качество жизни, снижается степень стресса и поведенческих проблем. В таких исследуемых группах количество тренировок могло возрасти при неизменной дневной дозе инсулина и в отсутствие изменений уровня гликированного гемоглобина.

Наиболее полные рекомендации в этой области для детей представлены такими организациями, как American Diabetes Association и International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes в 2009 и 2018 гг. [20, 24], в том числе в переводе на русский язык [25]. Ключевыми положениями рекомендаций являются следующие:

- необходимо обучение спортсменов по предупреждению и купированию эпизодов гипогликемии, возникающей при планируемых физических нагрузках различного типа и интенсивности;

- необходима разработка стратегии по предотвращению эпизодов гипогликемии во время, непосредственно по окончании и в ночь после нагрузки стратегия включает снижение доз инсулина (как после еды, так и базальной дозы), увеличение количества потребляемых углеводов, в том числе перед сном;

- необходим частый мониторинг уровня глюкозы (в том числе непрерывный) до, во время и после нагрузки для предотвращения, обнаружения и лечения гипо- или гипергликемии.

Авторы подчеркивают, что следует разрабатывать индивидуальный план для каждого пациента по физическим нагрузкам и проводимой терапии (в том числе снижению дозы инсулина, употреблению углеводов, длительности физической нагрузки, использованию помп и т.д.). При этом необходимо помнить о двух основных принципах: 1) наличие избыточного количества инсулина в крови может привести к гипогликемии при любых физических нагрузках; 2) сами нагрузки могут сопровождаться состоянием гипогликемии, но не способны заменить инсулин.

Некоторые спортсмены преднамеренно избегают достижения хорошего контроля уровня глюкозы в крови до начала соревнования, чтобы стимулировать использование липидов в качестве источника энергии и предотвратить гипогликемию при физической нагрузке.

При занятиях спортом, особенно на профессиональном уровне, необходимо соблюдать определенные правила общего порядка, позволяющие избежать осложнений [13, 22]:

1. Спортсмены должны стремиться начинать нагрузку в условиях хорошо контролируемого состояния диабета.

2. Ноги должны всегда быть чистыми и сухими. Требуется периодический медицинский осмотр ног для исключения осложнений.

Таблица. Концентрация глюкозы в крови перед началом физических нагрузок и рекомендуемая стратегия по ее коррекции ([20] с изменениями)

Table. Blood glucose concentration before starting loads and recommended strategy for its correction ([20] with changes)

Уровень глюкозы в крови	Стратегия коррекции углеводного обмена
<5 ммоль/л (<90 мг/дл)	Принять 10–20 г углеводов до начала любой физической нагрузки. Дождаться повышения уровня глюкозы в крови более 5 ммоль/л
5–6,9 ммоль/л (90–124 мг/дл)	Принять 10–20 г углеводов перед началом аэробной нагрузки
7–10 ммоль/л (126–180 мг/дл)	Принятие углеводов перед физической нагрузкой не требуется, но понадобится вскоре после нее
10,1–14 ммоль/л (182–252 мг/дл)	Могут быть начаты аэробные и анаэробные нагрузки
>14 ммоль/л (>252 мг/дл)	Если гипергликемия необъяснима, необходим анализ кетонов в крови. При их уровне >0,6 ммоль требуются соответствующие лечебные действия до начала любых физических нагрузок

Примечание. 1) Предлагаемый объем углеводов необходим только для стабилизации гликемии в начале физических нагрузок. При продолжительной нагрузке может потребоваться больше углеводов; 2) анаэробные физические нагрузки могут привести к повышению концентрации глюкозы в крови; 3) если мониторинг уровня глюкозы в крови проводится с помощью сенсоров, рекомендуется проверять его с помощью капиллярных проб.

3. Спортсмены должны путешествовать как минимум с двумя парами удобной обуви, но избегать смены обуви в день соревнования. Для обработки ног не рекомендуется использовать лосьоны, содержащие алкоголь.

4. Необходимо избегать ситуаций, когда низкий уровень глюкозы нельзя будет корректировать – при плавании на длинные дистанции, нырянии с аквалангом, скалолазании, занятии спелеологией.

5. Спортсмены должны придерживаться стабильной диеты и тренировок, чтобы избежать состояния гипо- и гипергликемии.

6. Спортсмены должны увеличивать потребление углеводов после тяжелых физических нагрузок, особенно при угрозе гипогликемии.

7. Короткодействующий инсулин не должен вводиться в зоне активно нагружающейся мышцы, так как изменяется скорость его абсорбции при усилении кровотока в данной области; это приведет к усилению метаболических эффектов инсулина. Необходимо расслаблять место инъекции не менее 1 ч после нагрузки.

8. Утренние тренировки на выносливость менее вероятно приводят к гипогликемии из-за повышенного объема контринсулярных гормонов.

При сахарном диабете 1-го типа запрещены физические нагрузки при гипергликемии (>14 ммоль/л), гипогликемии (<5,0 ммоль/л) или повышенном уровне кетонов (0,6–1,4 ммоль/л). Резистентные нагрузки запрещаются пациентам с пролиферативной ретинопатией или нефропатией. Им не рекомендуются силовые нагрузки и связанные с риском травмирования глаз или ног.

Приведенные данные показывают, что при запросе разрешения на спортивные занятия нельзя ссылаться только на компенсацию диабета в покое. Требуется более глубокая оценка состояния ребенка, его реакций на физические нагрузки, способности

самоконтроля, информация о наличии сопутствующих заболеваний. Состояние организма может меняться от тренировки к тренировке, в связи с чем консультации специалиста и тщательное планирование – необходимые условия для физических упражнений.

Занятия возможны под руководством тренеров, обученных распознавать клинические симптомы гипер- или гипогликемии (слабость, невозможность переносить физическую нагрузку, расплывчатое изображение перед глазами, онемение ног и т.п.), их отличия от симптомов спортивного напряжения и способам первой помощи при этих осложнениях. Для детей, только приступающих к занятиям спортом, можно рекомендовать набор практических действий, представленный International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, включающий 12 различных разделов и перекликающийся с рекомендациями из других источников.

Практический подход к планированию физических нагрузок у детей с «сидячим» образом жизни, имеющих СД 1-го типа ([20] с изменениями):

1. Идентифицировать барьеры, способные снизить шансы на успешную адаптацию (например, ожидание острой гипогликемии, пробелы в знаниях, родительские барьеры, персональный страх перед трудностями, проблемы с видом своего тела).

2. Поставить специфическую цель (например, улучшить физические возможности, улучшить контроль уровня глюкозы в крови, снизить массу тела, выбрать между безопасностью или производительностью физических нагрузок).

3. Составить четкий график упражнений (например, каждый день, некоторые дни в неделю).

4. Обсудить тип нагрузки и как она влияет на уровень глюкозы.

5. Рассмотреть время занятий, особенно если оно близко к приему пищи или вечернему времени.

При более ранних тренировках снижается опасность ночной гипогликемии.

6. Обсудить план мониторинга глюкозы (только глюкоза натощак или гликированный гемоглобин, время контроля перед, во время и после нагрузки).

7. Спланировать базальную дозу инсулина в виде инъекции или вводимой с помощью помпы, которая будет активна на желаемый период.

8. Спланировать прием пищи и введения инсулина перед физической нагрузкой (время и коррекция всех доз).

9. Спланировать прием пищи и дозы инсулина после нагрузки (время и подобранная доза).

10. Обсудить вероятность отложенной гипогликемии и планировать, как избежать ночную гипогликемию.

11. Запланировать контрольный анализ всех происходящих изменений уровня глюкозы, связанных с физическими нагрузками и возможные изменения в тренировочном процессе.

12. Запланировать анализ общей дозы инсулина через 1–2 нед и оценить изменение чувствительности к инсулину (недостаточно это делать только при плановом посещении клиники, например, через 3 мес).

Примерный уровень глюкозы и тактика по его коррекции перед физическими нагрузками приведены в таблице. Следует подчеркнуть, что предлагаемые меры профилактики гипо- и гипергликемии являются ориентировочными. Каждый пациент должен эмпирическим путем подбирать собственную индивидуальную схему!

В российских клинических рекомендациях по помощи при сахарном диабете допускаются занятия спортом с учетом приведенных выше противопоказаний и мер предосторожности [2]. При этом особо оговаривается владение методами самоконтроля уровня глюкозы в крови и профилактики эпи-

зодов гипогликемии, что не всегда адекватно могут выполнять дети. В связи с этим огромная ответственность возлагается на родителей, опекунов, учителей, тренеров, контролирующих весь процесс занятий — до, во время и после физических нагрузок. Однако, как показывают наблюдения, даже спортивные врачи не располагают подробными знаниями по патофизиологии сахарного диабета, возможностями проводить нагрузочное тестирование с оперативным контролем уровня глюкозы и расчетами по его коррекции. Данные исследования осуществимы только при взаимодействии пациентов со своими лечащими эндокринологами. В результате совместных действий должен быть выработан соответствующий план по возможным объемам, длительности и интенсивности физических нагрузок, а также алгоритмам коррекции возникающих во время нагрузок изменений уровня глюкозы в крови. Только при наличии такого плана, успешно апробированного в процессе его формирования, у спортивного врача появляются основания для допуска ребенка к соответствующим тренировкам. К сожалению, по опыту работы в Клинике спортивной медицины* нам неизвестны подобные планы-рекомендации, представленные кем-либо из пациентов.

Следует помнить, что публикуемые рекомендации носят общий характер, а индивидуальные реакции на физическую активность при сахарном диабете могут значительно варьировать. В связи с этим допустимые физические нагрузки и план лечения (инсулин и питание), основанные к тому же на небольшом количестве клинических исследований, должны быть адаптированы для каждого конкретного пациента, применительно к их целям и необходимой безопасности.

* Филиал №1 ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Terapevticheskii arkhiv 2019; 91(10): 4–13. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП ПРИНТ, 2019; 211. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Majorov (eds). Moscow: UP PRINT, 2019; 211. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM221S1
3. De Marco M., de Simone G., Roman M.J., Chinali M., Lee E.T., Calhoun D. et al. Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2011; 34(10): 2300–2305. DOI: 10.2337/dc11-0191
4. De Oliveira S., Da Cunha Nascimento D., Tibana R.A., de Oliveira S.L., de Sousa Neto I.V., Falleiros R.K. et al. Elevated glycated hemoglobin levels impair blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2016; 8: 4. DOI: 10.1186/s13098-015-0118-0
5. Fornari E., Maffei C. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 702. DOI: 10.3389/fendo.2019.00702
6. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. BMC Med 2017; 15(1): 131. DOI: 10.1186/s12916-017-0901-x
7. Galler A., Lindau M., Ernert A., Thalemann R., Raile K. Associations between media consumption habits, physical activity, socioeconomic status, and glycemic control in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34(11): 2356–2359. DOI: 10.2337/dc11-0838
8. Shaibi G.Q., Michaliszyn S.B., Fritschi C., Quinn L., Faulkner M.S. Type 2 diabetes in youth: a phenotype of poor cardio-

- respiratory fitness and low physical activity. *Int J Pediatr Obes* 2009; 4(4): 332–337. DOI: 10.3109/17477160902923341
9. Sprengeler O., Buck C., Hebestreit A., Wirsik N., Ahrens W. Sports Contribute to Total Moderate to Vigorous Physical Activity in School Children. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(8): 1653–1661. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001948
 10. Hills A.P., King N.A., Armstrong T.P. The contribution of physical activity and sedentary behaviors to the growth and development of children and adolescents: implications for overweight and obesity. *Sports Med* 2007; 37(6): 533–545. DOI: 10.2165/00007256-200737060-00006
 11. Pan B., Ge L., Xun Y.Q., Chen Y.J., Gao C.Y., Han X. *et al.* Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15(1): 72. DOI: 10.1186/s12966-018-0703-3
 12. Laine M.K., Eriksson J.G., Kujala U.M., Wasenius N.S., Kaprio J., Bäckmand H.M. *et al.* A former career as a male elite athlete – does it protect against type 2 diabetes in later life? *Diabetologia* 2014; 57(2): 270–274. DOI: 10.1007/s00125-013-3105-8
 13. Harris G.D., White R.D. The Athlete with Diabetes. *Netter's Sports Medicine* 2018; 33: 229–235.e2.
 14. Boulé N.G., Haddad E., Kenny G.P., Wells G.A., Sigal R.J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286(10): 1218–1227. DOI: 10.1001/jama.286.10.1218
 15. Shaibi G.Q., Cruz M.L., Ball G.D., Weigensberg M.J., Salem G.J., Crespo N.C., Goran M.I. Effects of Resistance Training on Insulin Sensitivity in Overweight Latino Adolescent Males. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(7): 1208–1215. DOI: 10.1249/01.mss.0000227304.88406.0f
 16. Kelly L.A., Loza A., Lin X., Schroeder E.T., Hughes A., Kirk A., Knowles A.M. The effect of a home-based strength training program on type 2 diabetes risk in obese Latino boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(3–4): 315–322. DOI: 10.1515/jpem-2014-0470
 17. Приказ и Приложение №1 к приказу МЗ РФ от 10 августа 2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=345500&cwi=2365>. Доступно 30.01.2020. [Order and Appendix №1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 10, 2017 №514n “On the procedure for conducting preventive medical examinations of minors”. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=345500&cwi=2365>. Available 1/30/2020. (in Russ.)]
 18. Приказ МЗ РФ от 16 мая 2019 г. №302н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=337344&cwi=103>. Доступно 30.01.2020. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 16, 2019 №302n “On approval of the procedure for minors to undergo follow-up observation, including during training and education in educational institutions”. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=337344&cwi=103>. Available 1/30/2020 (in Russ.)]
 19. Riddell M.C., Perkins B.A. Type 1 Diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canad J Diabetes* 2006; 30(1): 63–71.
 20. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 205–226. DOI: 10.1111/pedi.12755
 21. Yardley J.E., Kenny G.P., Perkins B.A., Riddell M.C., Malcolm J., Boulay P. *et al.* Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 669–675. DOI: 10.2337/dc11-1844
 22. Safran M., Zachazewski J., Stone D. Instructions for Sports Medicine Patients, 2nd Edition. Saunders, Elsevier Inc., 2011; 1344.
 23. Suh J., Choi H.S., Kwon A., Chae H.W., Eom S., Kim H.S. Once-weekly supervised combined training improves neurocognitive and psychobehavioral outcomes in young patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(12): 1341–1350. DOI: 10.1515/jpem-2019-0120
 24. Chiang J.L., Maahs D.M., Garvey K.C., Hood K.K., Laffel L.M., Weinzimer S.A. *et al.* Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 2026–2044. DOI: 10.2337/dci18-0023
 25. Сахарный диабет у детей и подростков – консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 656. [Diabetes in Children and Adolescents: ISPAD Consensus on Clinical Practice: 2014. Translat. from English under the editorship of V.A. Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 656. (in Russ.)]

Поступила: 19.01.20

Received on: 2020.01.19

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы

И.Н. Захарова¹, А.Н. Пампура^{1,2}, М.А. Симакова¹, В.А. Курьянинова³, Л.Я. Климов³, Д.А. Сычев¹

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

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

³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives

I.N. Zakharova¹, A.N. Pampura^{1,2}, M.A. Simakova¹, V.A. Kuryaninova³, L.Ja. Klimov³, D.A. Sychev¹

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

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Во всем мире наблюдается тенденция к росту числа острых системных аллергических реакций, особенно связанных с пищевой аллергией. В ряде исследований зафиксирована связь между распространенностью анафилаксии в популяции и географическим расположением (географической широтой) проживания изучаемой выборки пациентов. Это позволило выдвинуть гипотезу о связи снижения частоты развития анафилаксии с более высоким содержанием витамина D в организме. В настоящее время механизмы, посредством которых витамин D влияет на развитие аллергических заболеваний, до конца не изучены. Эффективность дополнительного приема витамина D в профилактике и лечении атопического дерматита и бронхиальной астмы остается дискуссионной. В статье проанализированы результаты исследований, оценивших возможную ассоциацию между обеспеченностью организма витамином D и анафилаксией.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, витамин D, эпидемиология, эпинефрин.

Для цитирования: Захарова И.Н., Пампура А.Н., Симакова М.А., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Сычев Д.А. Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 31–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-31-36

Worldwide there is a tendency of increasing acute systemic allergic reactions, especially those associated with food allergies. Numerous studies have revealed a relationship between the prevalence of anaphylaxis in the population and the geographical location (latitude) of the patient. This fact produced the hypothesis of an association between the anaphylaxis frequency reduction due to the higher contents of vitamin D. At the moment the role of vitamin D has not been fully studied in the development of allergic diseases. The effectiveness of additional vitamin D in the prevention and treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma remains debatable. The article analyzes the data of possible association between vitamin D and anaphylaxis.

Key words: children, anaphylaxis, vitamin D, epidemiology, epinephrine.

For citation: Zakharova I.N., Pampura A.N., Simakova M.A., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ja., Sychev D.A. Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 31–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-31-36

Анафилаксия — острая генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, представляющая потенциальную угрозу для жизни [1]. Тяжесть возникающих при анафилаксии реакций определяет интерес ученых к данным о ее распространенности, летальности, методам диагностики и лечения, вопросам профилактики. Статистические данные о частоте развития анафилаксии, а также о

летальности от нее различаются в разных странах и в настоящее время подвергаются переоценке [2, 3]. Это, в частности, связано с отсутствием общепризнанного определения и единодушного принятия медицинским сообществом диагностических критериев анафилаксии.

На основании общепринятых клинических критериев анафилаксии, предложенных на симпозиуме

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598
e-mail: zakharova-rmario@yandex.ru

Симакова Мария Александровна — асп. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7994-3751

Сычев Дмитрий Алексеевич — чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4496-3680

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

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, рук. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5039-8473
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Курьянинова Виктория Александровна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0731-7153

Климов Леонид Яковлевич — д.м.н., доц., зав. кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7248-1614

355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

в 2005 г. (Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network — NIAID/FAAN), диагноз анафилаксии устанавливают в случае, если имеется хотя бы один из трех перечисленных клинических критериев [1]:

1. Острая реакция (от нескольких минут до нескольких часов), вовлекающая кожу и/или слизистые оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка), и хотя бы один из следующих критериев:

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

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

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

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

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

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

г) персистирующие желудочно-кишечные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота).

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

а) дети: снижение систолического артериального давления более чем на 30% от нормы (оценивается в соответствии с возрастом — низкое систолическое артериальное давление у детей: <70 мм рт. ст. — от 1 мес до 1 года; <[70 мм рт. ст. + (2 · возраст)] — от 1 до 10 лет; <90 мм рт. ст. — от 11 до 17 лет);

б) взрослые: снижение систолического артериального давления <90 мм рт. ст. либо более чем на 30% от обычного значения.

Согласно мнению экспертного совета NIAID/FAAN установление таких клинических критериев позволило идентифицировать случаи анафилаксии с высокой точностью, дополнительно проанализировать данные о наиболее эффективном лечении заболевания и наметить исследовательские потребности в этой области [1].

В 2006 г. группой экспертов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии было предложено в качестве индикатора анафилаксии для эпидемиологических исследований использовать количество рецептов, выписанных/предъявленных на аутоинъекторы с эпинефрином [4]. Необходимо подчеркнуть, что данные о распространенности анафилаксии, полученные согласно количеству выписанных рецептов,

были ожидаемо выше, чем в случае постановки диагноза на основании клинических критериев. Объяснение этому лежит в плоскости лекарственного обеспечения больных с высоким риском развития анафилаксии, а также осознания специалистами юридической ответственности в случае развития фатального исхода.

Оценка распространенности анафилаксии по такому дополнительному критерию выявила интересную закономерность: чем выше географическая широта проживания исследуемой популяции, тем больше распространенность в ней анафилаксии [5]. Впоследствии такая зависимость частоты выявления анафилаксии от обеспеченности организма витамином D/уровня инсоляции в регионе проживания была подтверждена и в других исследованиях [6–11]. Это позволило с учетом известных иммунологических свойств витамина D выдвинуть гипотезу о влиянии низкой обеспеченности организма витамином D на частоту и степень тяжести анафилаксии [12]. В то же время дефицит витамина D широко распространен по всему миру; известны и предикторы недостаточной обеспеченности витамином D у детей и взрослых [13–15].

Эти факты, наряду с тенденцией к увеличению распространенности анафилаксии по всему миру, определяют необходимость дальнейшего изучения влияния витамина D на частоту развития системных аллергических реакций. Для определения стратегии планирования подобных клинических исследований и последующего формирования практических рекомендаций необходим максимально объективный анализ проведенных исследований.

Цель обзора — анализ результатов опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных взаимосвязи обеспеченности организма витамином D и распространенности анафилаксии. Следует отметить, что в приведенных в данном обзоре проспективных исследованиях имеется ряд ограничений, связанных с включением в анализ случаев анафилаксии, зарегистрированных до принятия современных критериев диагноза, а также с затруднениями, возникающими при кодировании анафилаксии по системе МКБ-10 [1].

В 2007 г. Jr.C. Samargo и соавт. [5] показали разницу по количеству выписанных в 2004 г. аутоинъекторов с эпинефрином во всех штатах США — большее количество рецептов выписано в северных штатах, чем в южных, причем данная тенденция сохранилась как при оценке абсолютного количества выписанных аутоинъекторов, так и при перерасчете среднего показателя на 1000 жителей штата [5]. Многофакторный анализ, включающий процент женского населения штата, количество медицинских работников (особенно аллергологов) на 1000 человек населения и частоту назначения лекарственных препаратов в целом, не выявил статистически значимого влияния перечисленных социально-демографических показате-

телей на наблюдаемый градиент север/юг. Исследование имело ряд ограничений, связанных с недоступностью данных по всем штатам об обеспеченности витамином D: в своей работе ученые использовали показатели заболеваемости меланомой в качестве общепризнанного дополнительного критерия воздействия солнца и соответственно косвенно свидетельствующего об обеспеченности витамином D. Тем не менее проживание на северо-востоке США было самым сильным независимым предиктором количества рецептов на эпинефриновые аутоинъекторы на 1000 человек населения [5].

Подобные работы по изучению регионального распределения количества выписанных эпинефриновых аутоинъекторов и госпитализации в связи с анафилаксией проведены в ряде других стран. Так, в 2009 г. R. Mullins и соавт. [6] оценили географическое распределение частоты госпитализаций по поводу анафилаксии и количества выписанных рецептов на эпинефрин в Австралии [6]. Количество выписанных рецептов (на 100 тыс. населения в год) были больше для детей от рождения до возраста 4 лет ($n=951$) и для детей в возрасте от 5 до 14 лет ($n=1024$) по сравнению с теми, кто старше 15 лет (среднее значение по возрасту $n=324$). Большее количество эпинефриновых аутоинъекторов было выписано в южных широтах (меньше солнечного света в Австралии) по сравнению с северными регионами. Многофакторный анализ, учитывающий средний возраст, пол, гражданство, страну рождения, средний еженедельный доход семьи, этническую принадлежность, долю коренного населения, показатели достатка, образования или доступа к медицинской помощи, не ослаблял взаимосвязь между географической широтой проживания популяции и частотой назначения эпинефриновых аутоинъекторов [6]. Необходимо отметить, что, по мнению австралийских специалистов, наличие у больного симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи при пищевой аллергии без симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и/или дыхательных путей не является анафилаксией и не требует введения эпинефрина. Другими словами, рецепты выписывались преимущественно детям с анафилаксией, проявлявшейся симптомами поражения респираторной и сердечно-сосудистой систем. Вместе с тем не представляется возможным исключить данные о выписке эпинефрина детям, имевшим только риск развития анафилаксии [16]. Следует отметить, что частота назначения эпинефрина в австралийском исследовании была выше у детей младшего возраста. В данной возрастной группе этиологическим триггером анафилаксии чаще всего служили пищевые аллергены [6, 17].

Сходные результаты несколько позднее получила другая группа исследователей, проанализировав данные госпитализации и обращения за неотложной помощью в связи с анафилаксией — распространен-

ность пищевой анафилаксии на севере США была почти в 2 раза выше, чем на юге (0,31 против 0,17; относительный риск — ОР 1,81; 95% доверительный интервал — ДИ 1,66–1,98; $p<0,001$) [7]; оценка показателей за более длительный промежуток времени выявила сходные результаты (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14–1,56; $p<0,001$) [8].

В настоящее время имеются данные об ассоциации сезона рождения с обеспеченностью организма витамином D: дети, рожденные в зимне-весенний сезон, имеют более низкий уровень витамина D, а также риск сохранения низкого уровня витамина D в последующем [18, 19]. В 2010 г. M. Vassallo и соавт. [9] определили зависимость частоты госпитализации детей с пищевой анафилаксией от сезона рождения ребенка. В совокупности дети, госпитализированные по поводу пищевой анафилаксии за период с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2008 г., рождались чаще осенью/зимой, чем весной/летом (54% против 46%; $p<0,001$) [9].

Демографические характеристики и случаи госпитализации в связи с анафилаксией детей в период с 2001 по 2010 г. в Чили были представлены R. Hoyos-Bachilloglu и соавт. [10], показавшими статистически значимый градиент увеличения распространенности анафилаксии в южных регионах, более удаленных от экватора по сравнению с северными ($p=0,01$). Была выявлена сильная корреляция между дозой солнечной радиации в зависимости от географической широты региона с распространенностью анафилаксии в этом регионе ($p=0,009$). Учитывая возможность особенностей кодировки анафилаксии по МКБ-10 (например, попадание больных с анафилаксией в статистическую группу ангионевротического отека), в данном исследовании также провели повторную оценку взаимосвязи обеспеченности организма витамином D с учетом госпитализаций по поводу ангионевротического отека. И географическая широта, и количество солнечного излучения были в значительной степени связаны с частотой госпитализации по поводу ангионевротического отека ($p=0,006$ и $p=0,004$ соответственно). При объединении случаев анафилаксии и ангионевротического отека была выявлена более сильная, чем при оценке только случаев анафилаксии, связь географической широты проживания и солнечной радиации с частотой госпитализаций [10].

В 2015 г. S.-H. Kim и соавт. [11] проанализировали взаимосвязь обеспеченности организма витамином D с частотой возникновения пищевой анафилаксии, используя доступные статистические данные медицинского страхования, которым широко охвачено население Южной Кореи. В этом исследовании было показано, что средний уровень витамина D в сыворотке крови был очень низким — в целом 17,0 нг/мл (95% ДИ 16,7–17,2 нг/мл). Риск развития пищевой анафилаксии был в 1,2 раза выше в городских реги-

онах (Сеул, Чунгбук, Инчон, Чунгнам, Канвондо, Кенги, Чеджу и Кванджу) со среднегодовой солнечной радиацией 4470,2 (180,2) МДж/м² по сравнению с сельскими областями (Ульсан, Кенбук, Чонбук, Чоннам, Кеннам, Пусан, Тэджон и Тэгу), в которых солнечное излучение оценивалось на уровне 5217,9 (105,9) МДж/м² (ОР 1,23; 95% ДИ 1,09–1,39; $p < 0,001$) [11]. Это единственное в настоящее время исследование, для которого доступны данные об обеспеченности витамином D включенной в исследование популяции.

Безусловно, данные об обеспеченности организма витамином D необходимы для подтверждения его профилактической роли в развитии анафилаксии, так как эпидемиологические исследования не дают достаточную доказательную базу для формирования практических рекомендаций. Более того, на результаты эпидемиологических исследований влияет множество факторов, таких как социально-экономический и этнический. В Великобритании частота госпитализаций по поводу анафилаксии была значительно ниже на севере ($\approx 56^\circ$ северной широты), чем на юге ($\approx 50^\circ$ северной широты), и это отчасти объяснялось социально-экономическими различиями (доход семьи, проживание в сельской или городской местности, возраст и пол) между указанными регионами [20].

По данным исследования социально-экономических, расовых и этнических факторов, в школах штата Массачусетс страдающим аллергией на арахис, лесной орех или укусы насекомых детям из числа национальных меньшинств выписано значительно меньше доз адреналина, чем детям белых американцев [13]. Помимо этого, требуется изучение конкретного уровня витамина D как предиктора риска возникновения анафилаксии, поскольку пока нет единого мнения об оптимальном уровне этого витамина, необходимого для адекватной работы иммунной системы.

В России до сих пор отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности анафилаксии как у детей, так и у взрослых. Вместе с тем информация об удельной доле триггеров анафилаксии среди детей, госпитализированных вне острого эпизода в отделение аллергологии 3-го уровня, свидетельствует о преобладании пищевой аллергии (более 80%), а частота развития системной угрожающей жизни реакции на конкретный пищевой триггер зависит от возраста пациентов. Основными триггерами пищевой анафилаксии у детей служили аллергены коровьего молока (40%), рыбы/морепродуктов (33%), орехов деревьев (24%), куриного яйца (21%), фруктов (20%) и арахиса (10%) [14]. Таким образом, это распределение причин анафилаксии у детей в Российской Федерации в целом соответствует данным, полученным в детской популяции других стран. Информация о распространенности и этиологии ана-

филаксии у взрослых в Российской Федерации в рамках отделения неотложной помощи или аллергологии отсутствует.

Распространенность дефицита витамина D у детей в России изучена в ряде многоцентровых клинических исследований [21, 22] и отражена в принятой Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) [23]. По данным многоцентрового клинического исследования «РОДНИЧОК», только у каждого третьего ребенка в возрасте 1–3 года был определен нормальный уровень 25(OH)D (>30 нг/мл). У 300 (24,4%) детей содержание 25(OH)D в плазме крови указывало на недостаточность витамина D, у 513 (41,7%) — на его дефицит [21]. В подростковой популяции недостаточность витамина D (<30 нг/мл) выявлена у 336 детей (93,3%), из которых 79 (23,5%) имели тяжелый дефицит и только у 6,7% детей продемонстрирована достаточная обеспеченность витамином D [22]. Содержание 25(OH)D сыворотки крови менее 10 нг/мл определялось как тяжелый дефицит витамина D; уровень от 10 до 20 нг/мл — как дефицит; от 20 до 30 нг/мл — недостаточность; адекватный уровень витамина D соответствовал более 30 нг/мл [23].

Началу изучения иммунологических свойств витамина D положило обнаружение рецепторов витамина D (VDR) на поверхности ряда клеток иммунной системы, включая моноциты, Т- и В-лимфоциты [24]. Витамин D синтезируется путем преобразования D_3 в коже под воздействием ультрафиолета или после приема D_2 или D_3 . Затем он гидроксилируется в печени в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), который циркулирует в комплексе с витамин D-связывающим белком, а затем превращается в почках в его активную форму — 1,25-дигидроксивитамин D. Витамин D может стимулировать Т-регуляторные клетки к секреции интерлейкина-10, тем самым снижая активность Th2-иммунного ответа [25]. Уровень витамина D коррелировал с количеством Т-клеток Foxp3+, а применение дополнительно витамина D повышало количество Т-клеток Foxp3+ в сыворотке крови [26] и дыхательных путях у больных бронхиальной астмой [27].

К.Н. Yip и соавт. [28] *in vitro* показали, что тучные клетки мыши и человека могут локально преобразовывать 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ через активность CYP27B1. Кроме того, оба метаболита могут подавлять опосредованную иммуноглобулином E продукцию тучными клетками человека провоспалительных медиаторов в зависимости от генотипа VDR. Установлено, что эти метаболиты значительно снижают опосредованную иммуноглобулином E пассивную реакцию кожной анафилаксии [28].

В 2015 г. А. Jones и соавт. [29] выявили ассоциацию между более высоким уровнем витамина D у младенцев при рождении и более низким профилем цитокинов интерлейкина-5 и интерлейкина-13 к аллергенам

клешей домашней пыли в возрасте 6 мес ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Кроме того, более высокий уровень 25(OH)D в пуповинной крови был связан со снижением риска возникновения экземы через 6 мес ($p = 0,011$) и 12 мес ($p = 0,034$) [29].

В отношении ряда других аллергических заболеваний — пищевой аллергии, атопического дерматита и астмы — профилактический потенциал витамина D более изучен в интервенционных исследованиях, однако некоторые результаты носят противоречивый характер [30–32]. Наибольший профилактический эффект дополнительного приема витамина D был выявлен для снижения степени тяжести атопического дерматита [31] и профилактики тяжелых приступов бронхиальной астмы [32].

Все эти исследования предполагают, что частота возникновения анафилаксии может варьировать в зависимости от географической широты проживания пациента и дополнительно подтверждает возможную роль инсоляции и витамина D в развитии анафилаксии. В то же время проживание на территории, расположенной в более удаленных от экватора широтах, не всегда отражает реальную картину обеспеченности витамином D, поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения взаимосвязи уровня кальцидиола в сыворотке крови в популяции с тяжестью аллергических реакций.

При рассмотрении сезонности частоты возникновения анафилаксии в связи с большим количеством солнечного света летом и соответственно более высо-

кими уровнями витамина D в крови необходимо учитывать этиологический фактор анафилаксии. Данные приведенных исследований подчеркивают большее влияние витамина D на пищевую анафилаксию, не имеющую сезонных особенностей в частоте возникновения, и это тоже следует принимать во внимание при планировании клинических исследований. В связи с описанными ограничениями исследований, а также отсутствием полного понимания механизмов, посредством которых витамин D реализует свои иммунные эффекты, необходимо также рассмотреть другие факторы, влияющие на частоту развития анафилаксии.

С учетом явной тенденции к росту распространенности анафилаксии и ее потенциально угрожающим жизни характером крайне актуальной представляется разработка биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие данного заболевания, его тяжесть, ответ на терапию и т.д. [33]. Вероятно, одним из перспективных биомаркеров анафилаксии с точки зрения организации системы ее профилактики является витамин D. Более того, в случае подтверждения значимой ассоциации низкой обеспеченности организма витамином D с эпидемиологическими характеристиками анафилаксии возможно проведение интервенционного исследования с использованием данного препарата. Не вызывает сомнения, что для формирования четких клинических рекомендаций требуется анализ крупных, хорошо спланированных клинических и лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sampson H.A., Muñoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr., Bock S.A., Branum A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 391–397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
2. Turner P.J., Worm M., Ansotegui I.J., El-Gamal Y., Rivas M.F., Fineman S., WAO Anaphylaxis Committee. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *The World Allergy Organ J* 2019; 12(10): 100066. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100066
3. Tanno L.K., Bierrenbach A.L., Simons F., Cardona V., Thong B.Y., Molinari N., & on behalf the Joint Allergy Academies. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 12. DOI: 10.1186/s13223-018-0234-0
4. Lieberman P., Camargo C.A., Bohlke K., Jick H., Miller R.L., Sheikh A., Simons F.E.R. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma Immunol* 2006; 97(5): 596–602. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
5. Camargo C.A., Clark S., Kaplan M.S., Lieberman P., Wood R.A. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (1): 131–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.049
6. Mullins R.J., Clark S., Camargo C.A. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(6): 488–495. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60265-7
7. Sheehan W.J., Graham D., Ma L., Baxi S., Phipatanakul W. Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4): 850–2.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.044
8. Rudders S.A., Espinola J.A., Camargo C.A. Jr. North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(5): 413–416. DOI: 10.1016/j.anai.2010.01.022
9. Vassallo M.F., Banerji A., Rudders S.A., Clark S., Camargo C.A. Season of birth and food-induced anaphylaxis in Boston. *Allergy* 2010; 65(11): 1492–1493. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02384.x
10. Hoyos-Bachilloglu R., Morales P.S., Cerda J., Talesnik E., González G., Camargo C.A., Borzutzky A. Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Ped Allergy Immunol* 2014; 25(4): 338–343. DOI: 10.1111/pai.12211
11. Kim S.-H., Ban G.-Y., Park H.-S., Kim S., Ye Y.-M. Regional differences in vitamin D levels and incidence of food-induced anaphylaxis in South Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116(3): 237–243.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2015.12.021

12. Taback S.P., Simons F.E. Anaphylaxis and vitamin D: a role for the sunshine hormone? [published correction appears in J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (3): 532]. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(1): 128–130. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.020
13. Hannaway P.J., Connelly M.E., Cobbett R.M., Dobrow P.J. Differences in race ethnicity, and socioeconomic status in schoolchildren dispensed injectable epinephrine in 3 Massachusetts school districts. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95: 143–148. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61203-3
14. Esakova N.V., Treneva M.S., Okuneva T.S., Pampura A.N. Food anaphylaxis: reported cases in Russian Federation children. Am J Public Health Res 2015; 5: 187–191. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2
15. Hollick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord 2017; 18(2): 153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
16. <https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines>
17. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-XX [Pampura A.N., Esakova N.V. Anaphylaxis in children: problems and solutions. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 5–10. (in Russ.)]
18. Keet C.A., Matsui E.C., Savage J.H., Neuman-Sunshine D.L., Skripak J., Peng R.D., Wood R.A. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. Allergy 2012; 67(6): 775–782. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02823.x
19. Vinkhuysen A., Eyles D.W., Burne T.H., Blanken L., Kruitthof C.J., Verhulst F. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. J Steroid Biochem Mol Biol 2016; 164: 161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
20. Sheikh A., Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. Clin Exp Allergy 2001; 31: 1571–1576. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01203.x
21. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малавская С.И., Вахлова И.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(1): 62–67. [Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Jatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vahlova I.V. et al. Results of a multicenter research «RODNICHOK» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. Peditriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo 2015; 94(1): 62–67. (in Russ.)]
22. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. Педиатрическая фармакология 2015; 12(5): 528–531. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1453 [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseyeva E.A., Lazareva S.I., Maykova I.D., Sugyan N.G. Vitamin D insufficiency in adolescents: results of year-round screening in Moscow. Peditricheskaya farmakologiya 2015; 12(5): 528–531. (in Russ.)]
23. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков российской федерации: современные подходы к коррекции». М., 2018; 96. [Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow, 2018; 96. (in Russ.)]
24. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science 1983; 221(4616): 1181–1183. DOI: 10.1126/science.6310748
25. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E., Urry Z., Richards D.F. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. J Clin Invest 2006; 116(1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759
26. Chambers E.S., Nanzer A.M., Richards D.F., Ryanna K., Freeman A.T., Timms P.M. et al. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+) Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/ severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(2): 542–544. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.022
27. Urry Z.L., Chambers E.S., Xystrakis E., Dimeloe S., Richards D.F., Gabryšová L. et al. The role of 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. Eur J Immunol 2012; 42(10): 2697–2708. DOI: 10.1002/eji.201242370
28. Yip K.H., Kolesnikoff N., Yu C., Hauschild N., Taing H., Biggs L. et al. Mechanisms of vitamin D metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(5): 1356–1364. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.030
29. Jones A.P., D'Vaz N., Meldrum S., Palmer D.J., Zhang G., Prescott S.L. 25-hydroxyvitamin D3 status is associated with developing adaptive and innate immune responses in the first 6 months of life. Clin Exp Allergy 2015; 45(1): 220–231. DOI: 10.1111/cea.12449
30. Peters R.L., Neeland M.R., Allen K.J. Primary Prevention of Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17(8): 52. DOI: 10.1007/s11882-017-0718-x
31. Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Nutrients 2016; 8(12): 789. DOI: 10.3390/nu8120789
32. Martineau A.R., Cates C.J., Urashima M., Jensen M., Griffiths A.P., Nurmatov U. et al. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9): CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2
33. Yu J.E., Lin R.Y. The epidemiology of anaphylaxis. Clin Rev Allergy Immunol 2015; 54(3): 366–374. DOI: 10.1007/s12016-015-8503-x

Поступила: 15.07.20

Received on: 2020.07.15

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.

Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии

Г.А. Кудинова¹, П.И. Миронов², А.У. Лекманов³

¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in assessing the risk of death in neonatal intensive care units

G.A. Kudinova¹, P.I. Mironov², A.U. Lekmanov³

¹Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia;

²Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia;

³Pirogov Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russia

Цель исследования. Оценка дискриминационной способности шкал PELOD 2 и pSOFA в условиях многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное, обсервационное, одноцентровое. Конечные точки — оценка тяжести состояния по шкалам PELOD 2 и pSOFA; 28-дневная выживаемость. В разработку включен 121 пациент.

Результаты. Исследование дискриминационной мощности шкал показало, что все они имеют хорошее качество модели. В то же время оценочная система pSOFA обладает статистически значимо большей ($p < 0,05$) площадью под ROC-кривой ($0,903 \pm 0,09$). Проведенный анализ не обнаружил достоверных различий по характеристике суррогатных конечных точек между сравниваемыми шкалами при сопоставимых точках разделения риска смерти ($p < 0,05$).

Заключение. Высокая дискриминационная способность шкалы pSOFA позволяет рекомендовать ее для клинического использования в условиях неонатальных отделений интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, тяжесть состояния, шкалы pSOFA, PELOD 2, валидность.

Для цитирования: Кудинова Г.А., Миронов П.И., Лекманов А.У. Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 37–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-37-41

Objective. To assess the discriminatory ability of the PELOD 2 and pSOFA scales in the conditions of multidisciplinary neonatal intensive care unit.

Material and methods. It is a prospective, observational, single-center study. The end points are to assess the severity of the condition on the PELOD 2 and pSOFA scales; 28-day survival. The study includes 121 patients.

Results. While studying the discriminating power of the scales we have found that all scales have good model quality. At the same time, the pSOFA evaluation system has a statistically more significant ($p < 0.05$) area under the ROC curve (0.903 ± 0.09). Our analysis has not found significant differences in the characteristics of surrogate endpoints between the compared scales in the conditions of comparable points of separation of death risks ($p < 0.05$).

Conclusion. The high discrimination ability of the pSOFA scale allows us to recommend it for clinical use in neonatal intensive care units.

Key words: newborns, severity of the condition, pSOFA and PELOD 2 scales, validity.

For citation: Kudinova G.A., Mironov P.I., Lekmanov A.U. Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in assessing the risk of death in neonatal intensive care units. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(5): 37–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-37-41

Характеристика как краткосрочных, так и долгосрочных функциональных исходов у пациентов,

находящихся в критическом состоянии, и выявление факторов риска, связанных с этими исходами, имеет большое значение для улучшения качества интенсивной терапии [1]. Идентификация модифицируемых факторов риска может обеспечить выбор терапевтической тактики, основанный на знании доказательных предикторов неблагоприятного исхода болезни, и оптимизировать долгосрочные результаты лечения [2, 3]. Поэтому одним из обоснованных путей улучшения исходов интенсивной терапии является корректная стратификация риска летального исхода [4]. Наиболее часто с данной целью используются оценочные системы, основанные на многофакторном анализе отклонений физиологических параметров организма. Эти системы отличаются друг от друга

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Кудинова Гузель Амировна — зав. отделением Республиканской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-5219-9985

450106 Уфа, улица Степана Кувыкина, д. 98

Миронов Петр Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9016-9461

e-mail: mironovpi@mail.ru

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Лекманов Андрей Устинович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0798-1625

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

числом и набором клинико-лабораторных признаков, а также особенностями их градации. По своей сути шкалы оценки тяжести состояния – это формализованный статистический алгоритм прогнозирования наиболее вероятного исхода патологического состояния.

В последние годы в качестве формализованных балльных оценочных систем в педиатрических отделениях интенсивной терапии все чаще используются шкалы, позволяющие осуществлять динамическую оценку степени полиорганной дисфункции – PELOD 2 и pSOFA [5, 6]. Оценка степени дисфункций органов может быть использована для определения риска у пациентов в клинических и исследовательских целях [4–7]. Кроме того, степень полиорганной дисфункции может быть предиктором новой, долгосрочной заболеваемости после критического заболевания [8]. Разработчики этих шкал указывают на то, что их можно использовать также у тяжелобольных доношенных новорожденных [5, 6]. В то же время оценка валидности этих оценочных систем в отечественной неонатальной интенсивной терапии еще не осуществлялась.

Цель статьи: оценка дискриминационной способности шкал PELOD 2 и pSOFA в условиях многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования – проспективное, обсервационное, одноцентровое. Критерии включения: пациенты многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии, наличие очага инфекции; завершение хирургического лечения в объеме неотложных и срочных оперативных вмешательств. Критерии исключения: экстремально низкая масса тела, смерть в первые 24 ч госпитализации. Сроки исследования – с 01.06.2019 по 31.11.2019. Конечные точки – тяжесть состояния по шкалам PELOD 2 и pSOFA, 28-дневная выживаемость.

Исследование осуществлялось на базе многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии Республиканской детской клинической больницы г. Уфа. Критериям включения и исключения соответствовал 121 новорожденный. Клинико-демографическую характеристику пациентов, включенных в исследование, отражает табл. 1.

Выборочные параметры представлены в виде *M* – среднее, *s* – стандартное отклонение, *n* – объем анализируемой подгруппы, *p* – достигнутый уровень значимости, 95% ДИ – 95% доверительный интервал. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Нормальность распределения признаков проверяли критерием Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные были оценены с помощью U-теста Манна–Уитни. Мы измерили отношения правдоподобия наличия

события при превышении значения критерия точки разделения и в отсутствие события при значении критерия ниже выбранной точки разделения. Дискриминационную способность исследуемых шкал изучали с помощью Receiver-Operating Characteristic (ROC)-анализа на основе вычисления достоверности различий между площадями ROC-кривых. Использовали программы Microsoft Excel («Graphpad Software», Сан-Диего, Калифорния, США) и MedCalc (v 7.1.0.0; «MedCalc Software», Бельгия).

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа реальной летальности и предполагаемой на основании оценок, полученных с помощью указанных шкал, а также дискриминационная мощность этих оценочных систем представлены в табл. 2. Эти данные свидетельствуют, что обе шкалы оценки тяжести состояния позволяют очень точно отличать умерших новорожденных от выживших (*p*<0,01).

Таблица 1. Характеристика популяции исследуемых пациентов

Характеристика	Значение
Число пациентов	121
Возраст, сут	8,1±3,9 (1–22)
Масса тела, г	2682,8±911,3 (600–4360)
Умерли	12 (9,9%)
Мужской пол	64 (52,9%)
Врожденная пневмония	71 (58,7%)
Язвенно-некротический энтероколит	36 (29,8%)
Ранний сепсис	7 (5,8%)
Поздний сепсис	6 (5,7%)

Таблица 2. Основные характеристики риска смерти у исследуемых новорожденных

Table 2. The main characteristics of the risk of death in the studied newborns (n=121)

Характеристика	Шкала оценки степени выраженности полиорганной дисфункции	
	pSOFA	PELOD 2
Средний балл, выжившие	8,06±1,21	7,34±1,40
Средний балл, погибшие	13,59±1,12	12,40±1,91
Площадь под ROC-кривой (AUG ROC)	0,903±0,09	0,865±0,01
Достоверность различий AUG ROC	<i>p</i> <0,05 (t=0,127)	
Точка разделения риска смерти	9 баллов	5 баллов

Исследование дискриминационной мощности шкал показало, что все они имеют хорошее качество модели. В то же время оценочная система pSOFA обладает статистически значимо большей площадью под ROC-кривой. Для более полного подтверждения представленного нами вывода мы осуществили анализ ассоциаций суррогатных клинических исходов в зависимости от точек разделения риска смерти в исследуемых шкалах (табл. 3).

Приенные в табл. 3 данные указывают на то, что при использовании шкалы pSOFA отмечаются достоверные различия по длительности искусственной вентиляции легких у выживших новорожденных, длительности инотропной поддержки у умерших детей. Обе оценочные системы неточно прогнозируют длительность лечения в отделении интенсив-

ной терапии и сроки стационарного лечения умерших. Таким образом, обе эти шкалы оценки тяжести состояния рассчитаны на краткосрочный прогноз только в условиях отделения интенсивной терапии; они дают прогноз выживаемости несколько точнее, чем вероятность развития летального исхода.

Затем мы оценили, имеются ли статистически значимые различия между анализируемыми шкалами в зависимости от точек разделения риска смерти (табл. 4). Проведенный анализ не обнаружил достоверных различий в характеристике суррогатных конечных точек между сравниваемыми шкалами в условиях сопоставимых точек разделения риска смерти.

Таким образом, в проведенном нами исследовании наиболее приемлемые результаты, полученные при общепопуляционном анализе прогноза исхода

Таблица 3. Значения суррогатных клинических исходов у исследуемых детей в зависимости от точек отсечения в анализируемых шкалах

Table 3. Values of surrogate clinical outcomes in the studied children depending on the cut-off points of the analyzed scales

Показатель	Балл < точки отсечения		Выжившие, n=109	Балл > точки отсечения		Умершие, n=12
	pSOFA, n=106	PELOD 2, n=104		pSOFA, n=15	PELOD 2, n=17	
Длительность ИВЛ, сут	10,64±0,23*	10,21±0,26	9,93±0,31	10,64±0,17	10,62±0,15	10,88±0,28
FiO ₂	0,83±0,01	0,83±0,01	0,81±0,01	0,83±0,01	0,82±0,01	0,85±0,01
Длительность инотропной поддержки, сут	2,83±0,21	2,83±0,21	2,74±0,13	3,06±0,11*	3,05±0,11*	3,33±0,09
Длительность лечения в ОИТ, сут	13,94±0,15	13,94±0,17	13,64±0,16	14,37±0,41*	14,27±0,43*	13,11±0,51
Длительность лечения в стационаре, сут	24,56±0,42	24,30±0,41	24,13±0,46	24,56±0,16*	24,23±0,11*	13,61±0,62

Примечание. * – достоверность различий, $p < 0,05$. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Таблица 4. Оценка ассоциаций суррогатных клинических исходов у изучаемых новорожденных при сопоставимых точках отсечения в исследуемых шкалах

Table 4. Evaluation of associations of surrogate clinical outcomes in the studied newborns at comparable cut-off points of the studied scales

Показатель	Балл ≤ точки отсечения			Балл ≥ точки отсечения		
	pSOFA, n=106	PELOD 2, n=104	p	pSOFA, n=15	PELOD 2, n=17	p
Длительность ИВЛ, сут	10,64± 0,23	10,21±0,26	>0,05	10,64±0,17	10,62±0,15	>0,05
FiO ₂	0,83±0,01	0,83±0,01	>0,05	0,83±0,01	0,8±20,01	>0,05
Длительность инотропной поддержки, сут	2,83±0,21	2,83±0,21	>0,05	3,06±0,11	3,05±0,11	>0,05
Длительность лечения в ОИТ, сут	13,94±0,15	13,94±0,17	>0,05	14,37±0,41	14,27±0,43	>0,05
Длительность лечения в стационаре, сут	24,56±0,42	24,30±0,41	>0,05	24,56±0,16	24,23±0,11	>0,05

ИВЛ – искусственная вентиляция легких; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

у пациентов неонатального отделения интенсивной терапии, демонстрирует шкала pSOFA. В педиатрической практике сложилось устойчивое мнение, что оценочная шкала pSOFA нуждается в широкой международной валидации. Тем не менее шкала pSOFA позволяет диагностировать дисфункцию респираторной и сердечно-сосудистой систем в клиниках с ограниченным объемом финансирования (на основании только насыщения гемоглобина кислородом и соответственно измерения только среднего артериального давления) [9, 10]. В настоящее время мнение экспертов склоняется к большей обобщенности использования данной шкалы [11].

Кроме того, исходя из полученных нами данных можно предполагать, что для корректной оценки исходов в клинических испытаниях у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии необходимо дальнейшее совершенствование систем оценки тяжести мультиорганной дисфункции. Это особенно важно в связи с трудностью идентификации приемлемых суррогатных конечных точек у тяжелобольных детей [12].

Оценка взаимосвязи между возрастом и органной недостаточностью на основе анализа распределения баллов по шкале PELOD была впервые осуществлена почти 20 лет назад S. Leterre и соавт. [13]. Среди новорожденных, младенцев, детей и подростков наиболее высокая оценка по шкале PELOD была у новорожденных. У них же отмечалось наибольшее число органных дисфункций (в пересчете на пациента) и максимальный уровень летальности – 14,6% (младенцы – 6,7%, дети – 4,7%, подростки – 5,8%).

Известно, что синдром полиорганной дисфункции остается основной причиной заболеваемости и смертности в педиатрических отделениях интенсивной терапии [14]. В работе отечественных авторов, посвященной неонатальному сепсису, также указано, что риск летального исхода у пациентов данного контингента ассоциируется с органной дисфункцией [15]. В недавней публикации Американской академии педиатрии отмечается, что адаптация положений концепции Сепсис-2 применительно к педиатрической популяции, ранее осуществленная Международной согласительной конференцией по сепсису у детей (IPSCC-2005), признала необходимость установления возрастных диапазонов для критериев системного воспалительного ответа у доношенных новорожденных. Аналогично в целях применения рамок концепции Сепсис-3 для не-

онатологии потребуется учет возрастных пороговых особенностей органной дисфункции, которые можно будет сопоставлять с таковыми у младенцев старше 28 сут [16]. Однако при этом упоминается, что возраст отсечения для педиатрических и неонатальных пациентов отделений интенсивной терапии сложно установить как вследствие недостаточной сопоставимости факторов риска летального исхода у доношенных и недоношенных новорожденных, так и того, что полиорганная дисфункция в большей степени распространена среди недоношенных [15].

В то же время необходимо отметить, что наша работа имела некоторые ограничения. В числе основных недостатков исследования следует указать, что оно было одноцентровым, отсутствовала рандомизация выборки пациентов. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Требуется подтверждение полученных результатов на более крупной популяции больных. Кроме того, при оценке значимости оцениваемых шкал мы рассчитали только их дискриминационную способность, без учета калибрационной способности.

Необходимо также помнить, что возможны различия в условиях функционирования и инфраструктуры отделений интенсивной терапии, а также в индивидуальных клинических особенностях пациентов, не учитываемых существующими шкалами оценки тяжести состояния, в частности нутритивного статуса и/или функциональных остаточных резервов индивидуума. Это предполагает необходимость тестирования валидности каждой прогностической системы применительно к конкретным условиям российских клиник.

Заключение

В исследованной нами популяции пациентов неонатального отделения интенсивной терапии современные педиатрические формализованные балльные оценочные системы, используемые для динамической оценки тяжести состояния, pSOFA и PELOD 2 продемонстрировали хороший уровень дискриминационной способности. Наиболее высокая дискриминационная способность выявлена у шкалы pSOFA с точкой отсечения в 9 баллов, что позволяет рекомендовать ее для клинического использования в условиях неонатальных отделений интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pinto N.P., Rhinesmith E.W., Kim T.Y., Ladner P.H., Pollack M.M. Long-term function after pediatric critical illness: Results from the survivor outcomes study. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e122–e130 doi: 10.1097/PCC.0000000000001070.
2. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Amy C., John B.T., Kathleen M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Pediatric intensive care outcomes: Development of new morbidities during pedi-

- atric critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 821–827. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000250
3. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Amy C., John B.T., Kathleen M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Simultaneous prediction of new morbidity, mortality, and survival without new morbidity from pediatric intensive care: A new paradigm for outcomes assessment. *Crit Care Med* 2015; 43: 1699–1709. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001081
4. Ferreira A.M., Sakr Y. Organ dysfunction: General approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 543–551. DOI: 10.1055/s-0031-1287862
5. Leteurtre S., Duhamel A., Salleron J., Grandbastien B., Lacroix J., Leclerc F. Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP): PELOD-2: An update of the Pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41: 1761–1773. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-31828a2bbd
6. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
7. Leteurtre S., Martinot A., Duhamel A., Gauvin F., Grandbastien B., Nam T.V. et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19: 399–410. DOI: 10.1177/0272989X9901900408
8. Azoulay E., Vincent J.L., Angus D.C., Arabi Y.M., Brochard L., Brett S.J., Citerio G. et al. Recovery after critical illness: Putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care* 2017; 21: 296. DOI: 10.1186/s13054-017-1887-7
9. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44: 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8
10. Schlapbach L.J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
11. Kawasaki T., Shime N., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. et al. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med* 2018; 44(6): 995–997. DOI: 10.1007/s00134-018-5188-7
12. Matics T.J., Pinto N.P., L. Sanchez-Pinto N. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(8): 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999
13. Leteurtre S., Martinot A., Duhamel A., Proulx F., Grandbastien B., Cotting J. et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Prospective, observation, multicenter study. *Lancet* 2003; 362: 192. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13908-6
14. Typpo K., Watson R.S., Bennett T.D., Farris R.W.D. Outcomes of Day 1 Multiple Organ Dysfunction Syndrome in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 914–922. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002044
15. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Любин С.А., Донцова Н.В., Королева П.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(5): 176–182. [Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A., Doncova N.V., Koroleva P.V. et al. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(5): 176–182. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
16. Hsu H. E., Abanyie F., Agus M.S.D., Balamuth F., Brady P.W., Brilli R.G. et al. A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *PEDIATRICS* 2019; 144 (6): e20191790. DOI: 10.1542/peds.2019-1790

Поступила: 28.01.20

Received on: 2020.01.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных

О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова, Н.А. Полянская, И.А. Киришина, Е.И. Курмашева, А.А. Губич

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

The role of polymorphism of antioxidative activity genes in the formation of disabling pathology of the central nervous system in preterm newborns

O.A. Savchenko, E.B. Pavlinova, N.A. Polyanskaya, I.A. Kirshina, E.I. Kurmasheva, A.A. Gubich

Omsk State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Omsk, Russia

Исследование направлено на установление роли полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты в развитии патологии центральной нервной системы (ЦНС) у глубоконедоношенных новорожденных. У 72 обследованных новорожденных определили общую антиоксидантную способность крови и аллельный полиморфизм генов *SOD2* и *GCLC*. Установлено, что наличие генотипа С/Т полиморфизма С60Т гена *SOD2* у глубоконедоношенных новорожденных является фактором риска ишемического поражения ЦНС. Полученные результаты расширяют понимание роли антиоксидантного механизма в защите ЦНС глубоконедоношенных детей и представляют предмет дальнейшего изучения.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, ишемическое поражение ЦНС, полиморфизм генов антиоксидантной защиты, *SOD2*, *GCLC*, полиморфизм С60Т гена *SOD2*.

Для цитирования: Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киришина И.А., Курмашева Е.И., Губич А.А. Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 42–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46

The study aims to establish the role of polymorphism of genes encoding antioxidant enzymes in the development of CNS pathology in extremely premature newborns. In 72 examined newborns we determined the total antioxidant ability and allelic polymorphism of the *sod2* and *GCLC* genes. During the work carried out, we were able to identify that the existence of the C/T genotype of C60T polymorphism of the *sod 2* gene in extremely premature newborns is a risk factor for the development of ischemic CNS injury. The findings broaden the understanding of the role of the antioxidant mechanism in protecting the CNS of extremely premature newborns and are the subject of further studies.

Key words: extremely premature newborns, ischemic CNS injury, polymorphism of antioxidant protection genes, *SOD2*, *GCLC*, polymorphism of C60T of the *SOD2* gene.

For citation: Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A., Kurmasheva E.I., Gubich A.A. The role of polymorphism of antioxidative activity genes in the formation of disabling pathology of the central nervous system in preterm newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 42–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46

В настоящее время окислительный стресс рассматривается как один из важнейших факторов в патогенезе многих патологических процессов, протекающих у плода и новорожденного, в частности тяжелых гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС), таких как перивентрикулярная лейкомаляция и внутрижелудочковое кровоизлияние тяжелой степени. В ряде исследований показано, что активность антиоксидантов — супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы — повышается после 20-й недели

внутриутробного развития, поэтому группу высокого риска развития окислительного стресса составляют глубоконедоношенные дети. У детей данной категории дефицит антиоксидантов при рождении обусловлен дефицитом их эндогенной продукции наряду с прекращением поступления от матери через плаценту [1].

Последнее десятилетие отмечено интенсивным развитием биомедицинских исследований в области геномики, молекулярных основ патогенеза различных болезней. Гены, кодирующие ферменты антиок-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Савченко Ольга Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2035-5653. e-mail: olgasav1978@mail.ru

Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6444-1871

Полянская Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета Адрес: 644043, Омск, ул. Куйбышева 77 ORCID: 0000-0002-8555-8761

Киришина Ирина Алексеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3081-4676.

Курмашева Екатерина Игоревна — асп., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2086-9013.

Губич Анастасия Андреевна — асп., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5446-2126. 644099 Омск, ул. Ленина, д. 12

сидантной системы, могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов при изучении генетической предрасположенности к тяжелому поражению ЦНС. Одно из перспективных направлений — изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов [2].

О.Д. Saugstad и соавт. [3] впервые выдвинули гипотезу, согласно которой заболевания неонатального периода по этиологии и патогенезу принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней». В 2012 г. В. Giusti и соавт. [4] обследовали группу недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 28 нед. Уменьшение риска возникновения перивентрикулярной лейкомаляции было связано с полиморфизмом rs2536512 гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*), а полиморфизм rs8192287 гена *SOD3* показал себя как защитный фактор, предотвращающий внутрижелудочковое кровоизлияние. Кроме того, была установлена прямая корреляция между повышением уровня фермента *SOD2* и риском развития перивентрикулярной лейкомаляции [4]. Позднее данная теория нашла свое подтверждение в исследовании М.Л. Tataranno и соавт. [5], которые установили связь специфических маркеров окислительного стресса в плазме новорожденных с перинатальным поражением головного мозга. Такого рода исследования позволяют выявить глубоконедоношенных детей с высоким риском развития заболеваний ЦНС, что необходимо для разработки персонализированных превентивных терапевтических стратегий и прогнозирования исходов.

Цель исследования: установить роль полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (глутамилцистеинлигазу, манганин-супероксиддисмутазу), в развитии патологии ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

В ретроспективное когортное контролируемое исследование были включены 72 глубоконедоношенных новорожденных. Нами проведен анализ историй болезни и заполнение разработанных индивидуальных карт, которые включали данные из историй болезни (форма №0033/у) новорожденных, получивших лечение на втором этапе выхаживания в БУЗОО «Клинический родильный дом №1» (г. Омск). Все дети были распределены по группам в зависимости от нозологии: 1-я группа — новорожденные с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ($n=36$), 2-я группа — здоровые новорожденные ($n=36$).

У 72 обследованных новорожденных определили общую антиоксидантную способность в образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Использовали тест-систему «Общий антиоксидантный статус» (ImAnOx (Tas/Tac) Kit. Immundiagnostik; Германия). Кровь забирали в асептических условиях

однократно из центральной или периферической вены в объеме 1 мл.

В группах новорожденных определяли аллельный полиморфизм 4 генетических маркеров:

- полиморфизм T58C гена *SOD2*, в котором тимин в позиции 58 (3-й экзон) замещен на цитозин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцина на треонин в синтезируемом ферменте и способствует снижению его активности [6];
- полиморфизм C60T гена *SOD2*, в котором цитозин в позиции 60 (3-й экзон) замещен на тимин, что приводит к замене аминокислоты лейцин на фенилаланин и изменению уровня фермента [6];
- полиморфизм C47T гена *SOD2* с заменой цитозина на тимин в позиции 47 (2-й экзон); в результате в транслируемом белке аланин замещается валином, что приводит к накоплению супероксида в матриксе и большей выраженности окислительных повреждений митохондриальной ДНК [7];
- полиморфизм C129T гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы *GCLC* (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit), который заключается в точечной замене в позиции 129 цитозина на тимин [8].

Обследуемым пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование лейкоцитов периферической крови. Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием комплекса реагентов «SNP-экспресс» («Литех», Москва).

Статистическая обработка. На начальном этапе статистической обработки полученных данных осуществляли формирование базы данных с использованием программы Microsoft Excel. На основании сформированной базы данных проводили проверку, сортировку и кодирование (шифровка) полученной информации. Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica.

Проверку статистических гипотез осуществляли путем выявления различий между сравниваемыми группами с применением теста Вальда–Вольфовица, U-критерия Манна–Уитни (сравнение двух независимых переменных). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимали равным 0,05.

Сравнение групп по бинарному признаку или сравнение относительных частот внутри одной группы или в двух независимых группах проводили при помощи построения четырехпольных таблиц абсолютных частот согласно проверке нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях с использованием точного двустороннего критерия Фишера, критерия χ^2 . Если абсолютные частоты в четырехпольных таблицах сопряженности составляли менее 10, то использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты

В исследование вошли 72 новорожденных, из которых 4 двойни, 32 мальчика и 40 девочек. Гестационный возраст детей составил 28 [25; 30] нед, масса тела при рождении – 1100 [910; 1380] г.

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по полу: в 1-й и 2-й группах 17 [47,2%] и 15 девочек [41,7%] соответственно. Срок гестации – 29 [27; 30] и 30 [28; 31] нед соответственно. Группы были сопоставимы по гестационному возрасту детей ($U=3,4185$; $p=0,012$). Средняя масса тела при рождении новорожденных 1-й группы – $1139,3\pm254,8$ г; у детей 2-й группы – $1149,8\pm261$ ($t=3,8164$; $p=0,08$) г.

Результаты определения общей антиоксидантной способности крови в группах новорожденных представлены на рисунке в виде графиков, на которых отрезки соединяют точки, соответствующие интервалу значений этого показателя у числа исследуемых новорожденных. Для оценки возможности выявления различий значений антиоксидантной способности крови в исследуемых группах был вычислен коэффициент корреляции, который составил между новорожденными с поражением ЦНС и здоровыми 0,58. Уровень тесноты связи 0,58 является средним, но достаточно малым для того, чтобы производить поиск статистически значимых различий антиоксидантной способности крови в исследуемых группах.

Генетическое обследование новорожденных дало следующие результаты (см. таблицу). Частота генотипов Т/Т, С/Т, С/С по полиморфизму С47Т гена *sod2* у новорожденных 1-й группы с гипоксически-ише-

Таблица. Распределение полиморфизмов генов *GCLC* и *sod2* в группах новорожденных
Table. Distribution of *GCLC* and *sod2* polymorphisms in the newborns' groups

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, абс. (%)	
		1-я группа, n=36	2-я группа, n=36
<i>GCLC</i> 129C/T	129 CC	22 (61,1)	24 (66,7)
	129 TT	0	1 (3,5)
	129 CT	14 (38,9)	11 (29,8)
<i>SOD2</i> 58T/C	58 TT	36 (100,0)	36 (100,0)
	58 CC	0	0
	58 TC	0	0
<i>SOD2</i> 60C/T	60 CC	28 (77,8)	35 (96,5)
	60 TT	0	0
	60 CT*	8 (22,2)	1 (3,5)
<i>SOD2</i> 47C/T	47 CC	12 (33,3)	12 (33,3)
	47 CT	14 (38,9)	11 (31,6)
	47 TT	10 (27,8)	13 (35,1)

Примечание. * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы (критерий χ^2).

мическим поражением ЦНС и у здоровых детей 2-й группы не различалась ($\chi^2=0,43$; $p=0,8$). При анализе полиморфизма Т58С гена *sod2* у всех новорожденных как 1-й, так и 2-й групп был выявлен генотип Т/Т ($\chi^2=0,86$; $p=0,83$). Сравнение частоты полиморфизма С60Т гена *sod2* в группах новорожденных показало статистические различия: генотип С/Т у новорожденных 1-й группы встречался чаще (22,2%), чем в группе здоровых (3,5%; $\chi^2=4,21$; $p=0,02$). Не установлено ассоциаций вариантов С/С, С/Т, Т/Т полиморфизма С129Т гена *GCLC* с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС у новорожденных исследуемых групп ($\chi^2=1,12$; $p=0,56$).

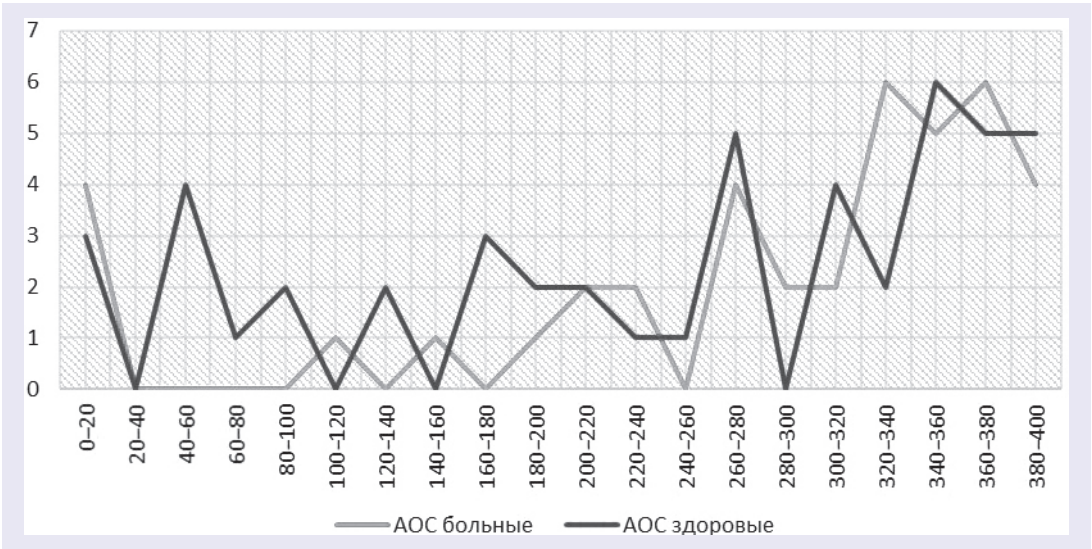


Рисунок. Распределение значений антиоксидантной способности (АОС) крови у новорожденных исследуемых групп, ммоль/л.
Ось ординат – число детей, ось абсцисс – значения АОС.
Figure. Distribution of blood antioxidant capacity range in newborns of study groups, mmol/L.
the y-axis – number of children, the abscissa – values of the blood antioxidant capacity.

Обсуждение

Дефицит антиоксидантов у глубоконедоношенных детей обусловлен недостаточностью эндогенной продукции, что влечет за собой угрозу развития окислительного стресса [9]. Резкий дисбаланс между окислительными и антиоксидантными системами у глубоконедоношенных детей отмечается в первые 72 ч жизни [10]. Схемы терапии с включением препаратов с антиоксидантным механизмом действия у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (препарат цитофлавин производства ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, витамин Е и А, мелатонин, сульфат магния и т.д.) — необходимая терапевтическая стратегия лечения детей данной категории [11–13].

В последнее время все больше данных литературы свидетельствует о том, что именно полиморфизм единичных нуклеотидов за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в особенности развития защитных реакций. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты широко исследован у взрослого населения и был связан

с риском возникновения онкологических, нейродегенеративных, эндокринных и офтальмологических заболеваний [14]. Исследования полиморфизма генов антиоксидантной защиты в группе глубоконедоношенных новорожденных малочисленны [15, 16]. В ходе проведенной нами работы удалось выявить наличие полиморфного варианта гена *SOD2* магниево-супероксиддисмутазы (manganese superoxide dismutase) у глубоконедоношенных новорожденных, имеющих риск ишемического поражения ЦНС — часто встречался генотип С/Т полиморфизма С60Т гена *SOD2*. Однако различий по антиоксидантной способности крови между группами здоровых новорожденных и новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС установить не удалось, что, возможно, связано с малой выборкой.

Заключение

Результаты, полученные в ходе данного исследования, расширяют понимание роли антиоксидантного механизма в защите ЦНС глубоконедоношенных детей и служат основанием для дальнейших исследований полиморфизма генов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(1): 40–45. [Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(1): 40–45. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45
2. Perez M., Saugstad O.D., Robbins M.E., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. Free Radic Biol Med 2019; 142: 61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
3. Saugstad O.D. The oxygen radical disease in neonatology. Indian J Pediatr 1989; 56(5): 585–593.
4. Giusti B., Vestrini A., Poggi C., Magi A., Pasquini E., Abbate R. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. Free Radic Res 2012; 46: 1130–1139. DOI: 10.3109/10715762.2012.692787
5. Tataranno M.L., Perrone S., Longini M., Buonocore G. New antioxidant drugs for neonatal brain injury. Oxid Med Cell Longev 2015; 20: 1–13. DOI: 10.1155/2015/108251
6. Miao L., Clair D.K.St. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in diseases. Free Radic Biol Med 2009; 47(4): 344–356. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018
7. Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. Pharmacogenet Genomics 2006; 16: 279–286. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
8. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 539–545. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02866-8
9. Shah M.R., Wedgwood S., Czech L., Kim G.A., Lakshminrusimha S., Schumacker P.T. Cyclic stretch induces inducible nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase in pulmonary artery smooth muscle cells. Int J Mol Sci 2013; 14: 4334–4348. DOI: 10.3390/ijms14024334
10. Aceti A., Beghetti I., Martini S., Faldella G., Corvaglia L. Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. Oxid Med Cell Longev 2018; 7397659. DOI: 10.1155/2018/7397659
11. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 1: 27–32. [Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtyareva M.G., Grebennikova O.V., Margania M.Sh., Serova N.D. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova 2011; 1: 27–32. (in Russ.)]
12. Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Киришина И.А. Оценка эффективности комплексной терапии перинатальных заболеваний у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Антибиотики и химиотерапия 2019; 64(1): 3–8. [Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A. Efficacy Evaluation of Complex Therapy of Perinatal Diseases in Extremely Low Birth Weight Infants. Antibiotics and chemotherapy 2019; 64(1): 3–8. (in Russ.)]

13. Afolayan A.J., Eis A., Teng R., Bakhutashvili I., Kaul S., Davis J.M. Decreases in manganese superoxide dismutase expression and activity contribute to oxidative stress in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303(10): 870–879. DOI: 10.1152/ajplung.00098.2012
14. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1591–1619. DOI: 10.1111/bph.13517
15. Karagianni P., Rallis D., Fidani L., Porpodis M., Kalinderi K., Tsakalidis C. Glutathion-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Hippokratia* 2013; 17(4): 363–367.
16. Павлинова Е.Б., Генне Н.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей новорожденных. *Доктор.Ру* 2012; 77(9): 14–20. [Pavlinova E.B., Geppe N.A. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: Role of Polymorphism in Antioxidant Enzyme Genes. *Doctor.ru* 2012; 77(9): 14–20. (in Russ.)]

Поступила: 24.08.20

Received on: 2020.08.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest.

Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией

Н.А. Шилова¹, И.Н. Фетисова^{1,2}, С.С. Межинский¹, Т.В. Чаша¹, И.А. Панова¹, Л.В. Кулида^{1,2}, С.Ю. Ратникова¹

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Polymorphism of the detoxification system genes and the main histocompatibility complex HLA of II class in extremely premature newborns with congenital pneumonia

N.A. Shilova¹, I.N. Fetisova^{1,2}, S.S. Mezinskiy¹, T.V. Chasha¹, I.A. Panova¹, L.V. Kulida^{1,2}, S.Yu. Ratnikova¹

¹Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Цель исследования. Изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоконедоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих врожденную пневмонию, и определение факторов риска формирования данного заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 103 новорожденных: в 1-ю группу вошли дети с клинико-лабораторными признаками врожденной пневмонии ($n=61$), во 2-ю — дети с респираторным дистресс-синдромом и без врожденной пневмонии ($n=42$). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба, тестирование генов HLA II класса проводили с использованием классической полимеразной цепной реакции.

Результаты. В группе детей с врожденной пневмонией выявлено увеличение частоты аллелей *DRB1**04 и *DRB1**15, а также генотипа *DQB1* 0302/0602, что может свидетельствовать о предрасполагающем к развитию данного заболевания эффекте указанных генов и служить молекулярно-генетическим предиктором формирования данного заболевания. В генотипе у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией достоверно реже встречались аллели *DRB1**13, *DQA1**0103, *DQB1**0501, *DRB1**13/13; *DQA1**0101/0103; *DQB1**0501/0602; *GSTM1* +/+ *GSTT1* +/+ *DRB1**13 *DQA1**0501 *DQB1**0301, оказывающие протективный эффект в отношении развития воспаления в легочной ткани. Статистически значимых различий по частоте низкофункциональных аллелей генов семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) в ходе настоящего исследования не обнаружено.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для персонализации лечебно-диагностического процесса и выхаживания глубоконедоношенных новорожденных.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, врожденная пневмония, факторы риска, генетические факторы, полиморфизм генов, гены детоксикации, главный комплекс гистосовместимости.

Для цитирования: Шилова Н.А., Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Панова И.А., Кулида Л.В., Ратникова С.Ю. Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 47–53. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–47–53

Objective. To study the polymorphism of HLA system genes of II class (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) in extremely preterm infants with birth weight less than 1500g with congenital pneumonia, and to determine the risk factors for the formation of this disease.

Material and methods. The researchers carried out a comprehensive study of 103 newborns. Group I: children with clinical and laboratory signs of congenital pneumonia ($n=61$), and Group II: children with respiratory distress syndrome and without congenital pneumonia ($n=42$). Genomic DNA was isolated from lymphocytes of venous blood and buccal scraping epithelial cells. The HLA class II genes were analyzed using a classical polymerase chain reaction.

Results. The group of children with congenital pneumonia revealed an increase in the frequency of alleles *DRB1**04 and *DRB1**15, together with *DQB1* 0302/0602 genotype, thus, these genes may have the predisposing effect to the development of this disease and may serve a molecular genetic predictor of this disease. The genotype of preterm newborns with congenital pneumonia included the *DRB1**13, *DQA1**0103, *DQB1**0501, *DRB1**13/13; *DQA1**0101/0103; *DQB1**0501/0602; *GSTM1* +/+ *GSTT1* +/+ *DRB1**13 *DQA1**0501 *DQB1**0301, alleles less frequently, those alleles had a protective effect against the development of the lung tissue inflammation. We found no statistically significant differences in the frequency of low-functional alleles of the glutathione-S-transferase family genes (*GSTM1* and *GSTT1*).

Conclusion. The results of the study can be used to personalize the treatment and diagnostic process for preterm infants.

Key words: preterm newborns, congenital pneumonia, risk factors, genetic factors, gene polymorphism, detoxification genes, major histocompatibility complex.

For citation: Shilova N.A., Fetisova I.N., Mezinskiy S.S., Chasha T.V., Panova I.A., Kulida L.V., Ratnikova S.Yu. Polymorphism of the detoxification system genes and the main histocompatibility complex HLA of II class in extremely premature newborns with congenital pneumonia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65(5): 47–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–47–53

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается и остается на уровне 6–15% в Российской Федерации в зависимости от региона. Преждевременные роды — одна из наиболее актуальных в современном акушерстве проблем, что в первую очередь связано с их последствиями для детей: перинатальная заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных в 40 раз выше, чем у доношенных [1, 2]. Основной причиной в 40% всех случаев преждевременных родов служит инфекция. При родах до 30 нед беременности инфекция диагностируется в 80% случаев и может достигать 100% при сроке менее 27 нед [3–5].

Наличие инфекционно-воспалительного процесса при беременности может привести к реализации воспаления у ребенка. Однако до настоящего времени остается невозможным точное прогнозирование перехода внутриутробного инфицирования в перинатальные инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных. Локализация этих заболеваний может быть различной (пневмония, менингит, везикулоступулез, конъюнктивит и др.) [6–8].

Выполненные в последние годы исследования показали причастность генетических факторов

к реализации врожденной инфекции. Так, наличие генотипа A/A полиморфизма гена *IL10* : -592 A>C у ребенка ассоциируется с повышением частоты реализации внутриутробной инфекции при задержке развития и хронической гипоксии плода во время беременности [9]. Тяжелое течение врожденной пневмонии у новорожденных ассоциировано с полиморфизмом генов *NOS3* (синтез эндогенного оксида азота), *AGTR1* (рецептор 1-го типа к ангиотензину II), *TLR9* (Toll-подобный рецептор 9-го типа — мембранный белок, входящий в группу Toll-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета) и *DRD4* (подтип D4 рецептора допамина) [10]. У новорожденных различного гестационного возраста с развитием инфекционно-воспалительных заболеваний ассоциированы разные генетические полиморфизмы, что, по-видимому, отражает процесс созревания иммунной системы: на сроке 29–32 нед — *NOS3* : -786 T>C, *NOS3* : 894 G>T, *IL1b* : -31 T>C, на сроке 33–36 нед — *AGTR2* : 1675 G>A, *CXCL8* : -251 A>T, *GNB* : 825 C>T, *HTR1A* : -1019(1016) C>G, на сроке 37 нед гестации и более — *ADD1* : 1378 G>T, *ADRB3* : T>C [11]. У новорожденных мальчиков с генотипом *1A*2A и аллелем *2A полиморфного локуса 3801T>C гена *CYP1A1* (ген цитохрома P450) риск развития дыхательных нарушений возрастает практически в 2 раза [12]. Наличие варианта аллеля T в общем SNP* (rs352140) в гене *TLR9* связано с формированием инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных [13]. Обнаружены маркеры предрасположенности к развитию врожденной пневмонии у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: аллель *A1 и генотип A1A1 VNTR локуса гена *IL1RN* [14].

Большое значение в развитии повышенной чувствительности человека к действию повреждающих факторов и возникновению различных заболеваний, в том числе инфекционных, имеет наличие функционально неполноценных аллелей генов системы детоксикации (*GST*) [15]. Определенные полиморфизмы генов системы детоксикации причастны к развитию воспалительного процесса в органах дыхания. Выявлено, что у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией и генотипами *GSTT1* +/+ *GSTM1* 0/0 чаще возникают осложнения [16].

В многочисленных работах показана роль главного комплекса гистосовместимости (HLA) в контроле иммунного ответа [17]. Однако генетический вклад системы детоксикации и молекул DRB, DQA и DQB главного комплекса гистосовместимости HLA II класса в развитие врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей мало изучен и представляет научный интерес.

Цель исследования: выявить связь полиморфизма генов системы детоксикации (*GSTT1* и *GSTM1*)

*Single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Шилова Наталия Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доц. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575 shilova37@gmail.com

Фетисова Ирина Николаевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, проф. кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, Межинский Семен Сергеевич — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, асс. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, ORCID: 0000-0003-4205-5547

Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, ORCID: 0000-0002-3074-2094

Панова Ирина Александровна — д.м.н., доц., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, ORCID: 0000-0002-0828-6547

Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, ORCID: 0000-0001-8962-9048

Ратникова Светлана Юрьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. научной группы медицинской генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Гордкова, ORCID: 0000-0002-2398-7835 153000 Иваново, ул. Победы, д. 20

и генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1* и *DQB1*) с развитием врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Отбор и обследование новорожденных выполняли методами выборочного анализа в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Критерии включения: новорожденные дети со сроком гестации менее 32 нед, массой тела при рождении менее 1500 г, наличие дыхательных нарушений, требующих проведения респираторной терапии. Критерии исключения: гестационный возраст более 32 нед, масса тела при рождении более 1500 г, отсутствие потребности в проведении респираторной терапии, врожденные пороки развития легких. Исследование было запланировано в рамках диссертационной работы и поддержано положительным решением локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол №3 от 28.09.2015). Родители/законные представители обследованных детей были информированы о цели исследования и подписывали добровольное согласие на участие в нем детей.

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 103 недоношенных новорожденных. Обследованные дети были разделены на следующие группы: 1-я группа — 61 ребенок с клиничко-лабораторными признаками врожденной пневмонии; 2-я группа — 42 ребенка с клиничко-лабораторными признаками респираторного дистресс-синдрома.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови и буккального соскоба с помощью набора реактивов DLA^{atom} DNA Prep100. Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в объеме 25 мкл реакционной смеси. Для оценки результатов амплификации генов *GSTM1*, *GSTT1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* использовали полимерный гель.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и OpenEpi 2.3 (A.G. Dean, K.M. Sullivan, M.M. Soe, США). Количественные показатели анализировали с учетом ненормального распределения признака: определяли медиану (Me) с интерквартильным размахом — UQ–LQ [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни). Для оценки влияния отдельных факторов на риски

развития заболевания осуществляли расчет отношения шансов (ОШ), скорректированного методом условной оценки максимального подобия, с 95% доверительным интервалом. Статистическую значимость различий определяли по точному двустороннему критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических данных матерей обследованных детей показал, что в обеих группах большинство женщин имели отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, относились к группе высокого риска развития осложнений беременности, в том числе преждевременных родов и формированию перинатальной патологии. Достоверных различий по частоте выявления экстрагенитальной, гинекологической патологии, включая инфекционно-воспалительные заболевания, осложнений беременности и родов в исследуемых группах не было ($p > 0,5$).

При морфологическом исследовании плацент матерей новорожденных обеих групп выявлены нарушения плацентации в виде гипоплазии данного провизорного органа, аномалий формы, а также оболочечного и краевого прикрепления пуповины без статистически значимых различий в исследуемых группах. Нарушения плацентации сочетались с острыми и хроническими воспалительными изменениями в элементах ворсинчатого хориона. Острый хориоамнионит как проявление восходящего бактериального инфицирования диагностирован в 17,8 и 16,2% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,5$). Фетальный воспалительный ответ в виде сосудисто-стромального фуникулита, обусловленного внутриутробной инфекцией, одинаково часто (5,7 и 5,1%) определялся в плацентах исследуемых групп. Виллит неуточненной этиологии как проявление иммунных воспалительных поражений плаценты диагностирован в 25,5 и 30,7% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,5$). Виллит характеризовался поражением дистальных отделов ворсинчатого дерева с развитием облитерирующей фетальной васкулопатии, которая сочеталась с задержкой развития плода. Результаты морфологического исследования плацент служат дополнительным подтверждением внутриутробного инфицирования у глубоко недоношенных детей, включенных в исследование. Это подтверждает данные литературы, что одна из главных причин всех преждевременных родов — инфекция [1, 2, 3, 8].

Аntenатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома кортикостероидами в полном объеме была проведена у 35 (57,3%) и 21 (50%) матерей новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,5$). Основными причинами неполного курса antenатальной профилактики или её отсутствия были прогрессирующая преждевременная отслойка нор-

мально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, родовая деятельность, ухудшение состояния плода.

В обеих группах беременность завершилась преждевременными родами до 32 нед. У 18 (29,5%) женщин 1-й группы и 12 (28,6%) 2-й группы ($p>0,05$) роды осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек, из них у 15 (24,5%) пациенток 1-й группы и у 8 (19,0%) из 2-й группы отмечен длительный безводный промежуток. Длительность безводного промежутка достоверно не различалась. В обеих группах в 51% случаев роды произошли путем операции кесарева сечение.

Оценка состояния детей при рождении показала, что все дети родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, недоношенностью, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, выраженной незрелостью. Гестационный возраст у детей 1-й группы составил 28 [27; 30] нед, а у детей 2-й группы — 30 [27; 30] нед ($p=0,0003$). Физическое развитие статистически значимо меньше было у детей 1-й группы, однако в большинстве случаев соответствовало гестационному возрасту. Масса тела при рождении у детей 1-й группы составила 997 [945; 1350] г, у детей 2-й группы — 1200,0 [980,0; 1420,0] г ($p=0,025$); длина тела — 36 [34; 39] и 37 [35; 40] см у детей 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,008$). Статистически значимой разности по половой принадлежности в группах не отмечалось.

Все обследованные новорожденные имели дыхательные нарушения, представленные врожденной пневмонией (дети 1-й группы) и изолированным респираторным дистресс-синдромом (дети 2-й группы). Диагноз устанавливали на основании клинической картины, результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки и лабораторных данных на основании клинических рекомендаций [18, 19]. Все дети получали респираторную поддержку различными способами. Во 2-й группе достоверно чаще проводилась изолированная кислородотерапия свободным потоком — у 5 (8,2%) детей 1-й группы и 13 (30,9%) детей 2-й группы ($p=0,000$). У детей 1-й группы статистически значимо чаще ($p=0,022$) осуществлялась традиционная эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ): у 47 (77,0%) и 12 (28,5%) детей 1-й и 2-й групп соответственно. Длительность традиционной ИВЛ в 1-й группе была больше почти в 3 раза и составила 136 [62; 237] ч, у детей 2-й группы — 46,0 [16; 98] ч ($p=0,0001$). В исходе респираторной патологии у 18 (29,5%) детей 1-й группы и 3 (7,1%) 2-й группы сформировалась бронхолегочная дисплазия ($p=0,000$). Отсутствие врожденной пневмонии у детей 2-й группы не исключало наличия другой инфекционно-воспалительной патологии. Так, у детей в 1-й и 2-й группах соответственно встречались менингит — у 5 (8,2%) и у 1 (2,4%; $p=0,03$), пиелонефрит —

у 5 (8,2%) и у 4 (9,5%; $p<0,05$), некротизирующий энтероколит — у 14 (22,9%) и у 12 (28,5%; $p<0,05$).

У матерей обеих групп с одинаковой частотой встречались инфекционно-воспалительные заболевания (инфекция мочевыводящих путей, хронический и гестационный пиелонефрит, ОРВИ при беременности, кольпит, аднексит, токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции в анамнезе), осложнения беременности и родов в виде многоводия и длительного безводного промежутка, а также признаки внутриутробного инфицирования и восходящей инфекции при гистологическом исследовании плацент. Однако врожденная пневмония развилась не у всех новорожденных. Поэтому нами была предположена генетическая детерминированность развития врожденной пневмонии. С этой целью мы проанализировали частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатитон-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса.

Анализ частот низкофункциональных аллелей по генам семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) у глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и без врожденной пневмонии не выявил достоверных различий (табл. 1, 2). В результате воспалительных и окислительных процессов, которые имелись у обследованных пациентов в силу их недоношенности, незрелости, особенностей антенатального развития, образуется большое количество реактивных метаболитов — субстратов для ферментов системы детоксикации. Возможно, в данной системе у детей с врожденной пневмонией имеется генетически детерминированный дефект других ферментов, однако в изученных нами локусах глутатитон-S-трансфераз статистически значимых различий в генных и генотипических частотах выявить не удалось.

Молекулы HLA-DR и HLA-DQ II класса главного комплекса гистосовместимости человека являются классическими представителями HLA, и каждая из них кодируется двумя различными генетическими локусами. Антигены HLA II класса (альфа-бета-гетеродимеры) обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелпером при помощи корцептора CD4+, что ведет к формированию популяции клеток Th1 и Th2, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров [20]. Поэтому данные гены (*HLA-DR* и *HLA-DQ*), определяя силу и характер иммунного ответа, могут быть генами — кандидатами развития врожденной пневмонии у новорожденных. Проведенный нами анализ частоты аллелей и генотипов *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявил статистически значимые различия (табл. 3). Так, изучение частот аллелей гена *DRB1* показало, что у детей с врожденной пневмонией (1-я группа) стати-

стически значимо чаще, чем у детей без врожденной пневмонии (2-я группа), встречался аллель *DRBI**04 (15,8 и 6,0% соответственно; $p=0,04$; ОШ 2,77; 95% ДИ 1,09–7,03). Кроме того, статистически значимо чаще у детей 1-й группы встречался аллель *DRBI**15 (18,3 и 8,3% соответственно; $p=0,04$; ОШ 2,36; 95% ДИ 1,02–5,44). Наличие *DQBI**0302/0602 отмечено только у детей с врожденной пневмонией (11,5% и 0 соответственно; $p=0,023$; ОШ 11,69; 95% ДИ 1,40–97,42), что может свидетельствовать об ассоциации

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатитон-S-трансфераз у глубококондоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)
Table 1. Frequency of alleles and genotypes of genes glutathione-S-transferase system in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Аллель	Группа исследований						p	ОШ (95% ДИ)
	1-я			2-я				
	n	N	%	n	N	%		
GSTM1 0/0	25	62	40,3	11	43	25,6	0,118	1,9 (0,84—4,35)
GSTM1 +	37	62	59,7	32	43	74,4	0,118	0,52 (0,23—1,17)
GSTT1 0/0	12	62	19,4	10	43	23,3	0,621	0,79 (0,30—2,06)
GSTT1 +	50	62	80,6	33	43	76,7	0,621	1,27 (0,49—3,3)

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число новорожденных с выявленными аллелями и генотипами; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Частота гомозигот по «двойному нулю» генов *GSTM1* и *GSTT1* у глубококондоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)
Table 2. Frequency of “double zero” homozygotes for the *GSTM1* and *GSTT1* genes among premature newborns with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Генотип	Группы исследований						p	ОШ (95% ДИ)
	1-я			2-я				
	n	N	%	n	N	%		
GSTM1- GSTT1-	5	61	8,2	2	42	4,8	0,497	1,6 (0,43—5,86)
GSTM1+ GSTT1 -	7	61	11,5	7	42	16,7	0,454	0,7 (0,21—1,98)
GSTM1 - GSTT1+	19	61	31,1	9	42	21,4	0,274	1,6 (0,68—3,85)
GSTM1+ GSTT1+	30	61	49,2	24	42	57,1	0,431	0,7 (0,34-1,58)

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число гомозигот; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Полиморфизм генов системы HLA II класса у глубококондоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)
Table 3. Polymorphism of system HLA II class genes in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Локус	Аллель	Группа исследований						<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
		1-я			2-я				
		<i>n</i>	<i>N</i>	%	<i>n</i>	<i>N</i>	%		
<i>DRB1</i>	04	19	120	15,8	5	84	6,0	0,04	2,77 (1,09—7,03)
	13	15	120	12,5	23	84	27,4	0,007	0,38 (0,19—0,77)
	15	22	120	18,3	7	84	8,3	0,04	2,36 (1,02—5,44)
<i>DQA1</i>	0103	18	118	15,3	23	80	28,8	0,021	0,45 (0,23—0,89)
<i>DQB1</i>	0501	10	122	8,2	16	84	19,0	0,02	0,39 (0,17—0,87)

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число новорожденных с полиморфизмом генов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Частота сочетанного наличия в генотипе полиморфизмов генов системы HLA II класса и семейства глутатитон-S-трансфераз у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 4. The frequency of simultaneously occurrence in genotype polymorphisms of genes system HLA II class and glutathione-S-transferase genes in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

Аллель	Группа исследований						p	ОШ (95% ДИ)
	n	N	%	n	N	%		
DRB1 13/13	1	60	1,7	6	42	14,3	0,013	0,14 (0,03–0,66)
DQA1 0101/0103	1	59	1,7	5	40	12,5	0,027	0,16 (0,03–0,82)
DQB1 0302/0602	7	61	11,5	0	42	0	0,023	11,69 (1,40–97,42)
DQB1 0501/0602	3	61	4,9	8	42	19,0	0,022	0,24 (0,07–0,82)
GSTM1 + GSTT1 + DRB1 13 DQA1 0501 DQB1 0301	0	58	0	3	39	7,7	0,032	0,09 (0,01–0,81)

Примечание. N – число обследованных новорожденных; n – число новорожденных с сочетанным наличием полиморфизмов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

между данным генотипом и повышенным риском развития врожденной пневмонии.

У детей без врожденной пневмонии достоверно чаще, чем у детей с пневмонией, в генотипе определялся аллель *DRB1**13 (соответственно в 27,4 и 12,5% случаев; $p=0,007$; ОШ 0,38; 95% ДИ 0,19–0,77). Кроме того, у детей этой группы выявлено статистически значимое увеличение частоты аллеля *DQA1**0103 (28,8 и 15,3% соответственно; $p=0,021$; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,23–0,89) и аллеля *DQBA1**0501 (19,0 и 8,2% соответственно; $p=0,02$; ОШ 0,39; 95% ДИ 0,17–0,87), что позволяет рассматривать эти особенности генотипа новорожденного в качестве протективного фактора. Анализ сочетанного наличия в генотипе определенных полиморфных вариантов генов системы HLA II класса показал, что сочетание аллелей *DRB1**13/13 *DQA1**0101/0103 статистически значимо чаще встречалось у детей без врожденной пневмонии (табл. 4).

При анализе сочетанного наличия аллелей генов семейства глутатитон-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами в частоте генотипа

GSTM1+/+*GSTT1*+/+*DRB1**13*DQA1**0501 *DQBI**0301. Эта комбинация аллелей имела только у детей без врожденной пневмонии в 7,7% случаев и не была выявлена ни у одного ребенка с врожденной пневмонией ($p=0,032$; ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01–0,81). Вероятно, данная комбинация аллелей может выступать в роли генетического фактора, препятствующего развитию врожденной пневмонии.

Выводы

- 1. Анализ частот низкофункциональных аллелей по генам семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и без таковой не выявил достоверных различий.
- 2. Наличие аллелей *DRB1**04 и *DRB1**15, а также генотипа *DQB1* 0302/0602 – фактор риска развития врожденной пневмонии у недоношенных детей.
- 3. Наличие аллелей *DRB1**13, *DQA1**0103, *DQB1**0501, генотипов *DRB1**13/13; *DQA1**0101/0103; *DQB1**0501/0602; *GSTM1* +/+ *GSTT1* +/+ *DRB1**13 *DQA1**0501 *DQBI**0301 имеет протективный характер в отношении развития воспаления в легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Выхристюк Ю.В. и др. Современные проблемы преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога 2010; 10(3): 52–59. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Plekhanova E.R., Klimenko P.A., Sichinava L.G., Vyhristyuk Yu.V. et al. Current problems of premature birth. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2010; 10(3): 52–59. (in Russ.)]

2. Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. РМЖ 2015; 12: 1220–1223. [Dobrohotova Yu.E., Kerchelaeva S.B., Kuznecova O.V., Burdenko M.V. Preterm birth: analysis of perinatal outcomes. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2015; 12: 1220–1223 (in Russ.)]

3. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 1088. [Obstetrics. The national guide. G.M. Savel'eva, G.T. Suhih, V.N. Serov, V.E. Radzinskij (eds). Second Edition. Moscow: Geotar-Media, 2018; 1088. (in Russ.)]

4. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхеллаури Е.Г.

- Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. *Акушерство и гинекология* 2020; 2: 82–87. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A., Timokhina E.V., Kukina P.I., Bogomazova I.M., Pitshkelauri E.G. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. *Akusherstvo i ginekologiya* 2020; 2: 82–87. (in Russ.)]
5. Torchin H., Ancel P.-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016; 45(10): 1213–1230. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013
 6. Газязян М.Г., Стребкова Е.Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного. Здоровье и образование в XXI веке 2016; 18(12): 83–86. [Gazyazyan M.G., Strebkova E.D. Risk factors for intrauterine infection in a newborn. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke* 2016; 18(12): 83–86. (in Russ.)]
 7. Ткаченко А.К., Марочкина Е.М., Романова О.Н. К понятию «Внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2017; 1: 103–109. [Tkachenko A.K., Marochkina E.M., Romanova O.N. To the concept of “Intrauterine infection and intrauterine infection”. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* (Journal of the Grodno state medical University) 2017; 1: 103–109. (in Russ.)]
 8. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2017; 3: 32–36. [Kuz'min V.N., Adamyan L.V. The problem of intrauterine infection in actual obstetrics. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 3: 32–36 (in Russ.)]
 9. Ломова Н.А., Ганичкина М.Б., Хачатурян А.А., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Донников А.Е., Тютюнник В.Л. Молекулярно-генетические предикторы врожденной инфекции при задержке роста плода. Медицинский совет 2016; 17: 156–159. [Lomova N.A., Ganichkina M.B., Hachaturyan A.A., Mantrova D.A., Kan N.E., Donnikov A.E., Tyutyunnik V.L. Genetic predictors of congenital infection in fetal growth retardation. *Meditsinskiy совет* 2016; 17: 156–159. (in Russ.)]
 10. Ионов О.В., Донников А.Е., Безлепкина М.Б., Никитина И.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р. и др. Влияние полиморфизма генов NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 на тяжесть течения врожденной пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология* 2019; 5: 102–111. [Ionova O.V., Donnikov A.E., Bezlepkin M.B., Nikitina I.V., Balashov E.N., Kirtbaya A.R. et al. Effect of NOS3, AGTR1, TLR9, and DRD4 gene polymorphism on the severity of congenital pneumonia in newborns. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2019; 5: 102–111. (in Russ.)]
 11. Никитина И.В., Донников А.Е., Крөг-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: 175–185. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Bystrickij A.A., Kryuchko D.S. et al. Genetic polymorphisms in children associated with the development of congenital infections. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2019; 11: 175–185. (in Russ.)]
 12. Хамидуллина Л.И., Данилко К.В., Викторова Т.В., Файзуллина Р.М., Викторова В.В. Генетические маркеры предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012; 5: 26–30. [Hamidullina L.I., Danilko K.V., Viktorova T.V., Fajzulina R.M., Viktorov V.V. Genetic markers of predisposition to the development of respiratory disorders in newborns. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2012; 5: 26–30. (in Russ.)]
 13. Karody V., Reese S., Kumar N., Liedel J., Jarzemowski J., Sampath V. A toll-like receptor 9 (rs352140) variant is associated with placental inflammation in newborn infants. *J Fetal Neonatal Med* 2016; 29(13): 2210–2216. DOI: 10.3109/14767058.2015.1081590
 14. Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatykhova A.I., Kuvatova D.N., Iskhakova G.M., Viktorova T.V. Cytokine gene polymorphism in children with respiratory disorders. *Modern problems of science and education* 2015; 6. <https://science-education.ru/en/article/view?id=22928>.
 15. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63(10): 658–650. [Mezhinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Harlamova N.V., Ratnikova S.Yu. et al. Polymorphism of detoxification system genes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2018; 63(10): 658–650. (in Russ.)]
 16. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В. и др. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. Общечная реаниматология 2008; 4: 6–15. [Sal'nikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Ponasenkov N.H., Homenko R.V. et al. Xenobiotic detoxification genes and their role in the development of pneumonia. *Obshchaya reanimatologiya* 2008; 4: 6–15. (in Russ.)]
 17. Фетисова И.Н., Чаша Т.В., Межинский С.С., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы HLA II класса у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. Вестник Ивановской медицинской академии 2017; 22(3): 13–18. [Fetisova I.N., Chasha T.V., Mezhinskij S.S., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Polymorphism of HLA class II genes in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* (Bulletin of the Ivanovo medical Academy) 2017; 22(3): 13–18. (in Russ.)]
 18. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина. М., 2016; 48. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical recommendations. N.N. Volodin (ed.). Moscow, 2016; 48 (in Russ.)]
 19. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О. и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение 2017; 4: 133–148. [Antonov A.G., Bajbarina E.N., Balashova E.N., Degtyarev D.N., Zubkov V.V., Ivanov D.O. et al. Congenital pneumonia (clinical recommendations). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 4: 133–148. (in Russ.)]
 20. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противоинфекционной защите. *Иммунология* 2013; 3: 132–140. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Boldyreva M.N., Saroyanc L.V. Polymorphism of immune response genes and its role in anti-infective protection. *Immunologiya* 2013; 3: 132–140. (in Russ.)]

Поступила: 17.02.20

Received on: 2020.02.17

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.

Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей

Г.А. Игнатенко¹, Д.О. Ластков¹, А.В. Дубовая¹, Ю.В. Науменко^{1,2}¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк;²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк

Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children

G.A. Ignatenko¹, D.O. Lastkov¹, A.V. Dubovaya¹, Yu.V. Naumenko^{1,2}¹Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk;²Gusak Institute of Urgent and Regenerative Surgery, Donetsk

В статье представлены результаты сопоставления клинических и молекулярно-генетических данных по изучению роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы — *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* у детей с эссенциальной артериальной гипертензией с учетом результатов суточного мониторингирования артериального давления. Основную группу составили 16 детей (13 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией. Полученные результаты исследования свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии у детей.

Ключевые слова: дети, эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизм генов, *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 54–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-54-57

The article presents the results of clinical, molecular genetic data on the role of polymorphism of renin–angiotensin system genes *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* in children with essential hypertension, taking into account the results of 24-hour blood pressure monitoring. The main Group consisted of 16 children (13 boys and 3 girls) aged from 13 to 17 years with essential arterial hypertension. The results of the study indicate a significant contribution of genetic factors to the development and progression of arterial hypertension in children.

Key words: children, essential arterial hypertension, gene polymorphism, *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*.

For citation: Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 54–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-54-57

Проблема профилактики и прогнозирования течения эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков остается актуальной [1]. Это связано прежде всего с высокой распространенностью заболевания, а также с высоким риском его трансформации в ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь, которые служат основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения [2–4]. Артериальная гипертензия наблюдается у 2,4–18%

детей и подростков в зависимости от возраста [2]. Патогенез артериальной гипертензии очень сложен и включает множество аспектов, требующих дальнейшего изучения. Механизмы, вовлекаемые в развитие эссенциальной артериальной гипертензии и участвующие в процессе ее первичной компенсации, многообразны.

Наряду с господствующей с 50-х годов XX века нейрогенной теорией, широкое признание получили мембранная, нейрогуморальная, ренальная и ряд других концепций патофизиологических механизмов формирования эссенциальной артериальной гипертензии. Вместе с тем, несмотря на утверждение о мультипатогенности и полиэтиологичности заболевания, многие ученые признают ведущую роль генетической составляющей [5, 6]. В настоящее время придается большое значение изучению молекулярно-генетических аспектов артериальной гипертензии, в частности анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада [4]. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции, т.е. среди пациентов, у которых наступающие выраженные нейрогуморальные изменения затрудняют установление взаимосвязей между полиморфизмом генов и клинической картиной [7].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., проф., чл.-корр. НАМНУ, ректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ORCID: 0000-0003-3611-1186
e-mail: gai-1959@mail.ru

Ластков Дмитрий Олегович — д.м.н., проф., проректор по научной работе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой гигиены и экологии, ORCID: 0000-0002-9566-8745

Дубовая Анна Валериевна — д.м.н., доц., проректор по международным связям и инновационной деятельности Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, проф. кафедры пропедевтики педиатрии, ORCID: 0000-0002-7999-8656

Науменко Юлия Владимировна — асс. кафедры пропедевтики педиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, детский кардиолог консультативной поликлиники Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, ORCID: 0000-0002-6829-0371
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Цель исследования: изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при эссенциальной артериальной гипертензии у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 16 детей (13 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (основная группа), находившиеся на лечении в отделении детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака. Симптоматическая артериальная гипертензия была исключена по совокупности результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований. У всех детей методом опроса собирали сведения о наличии у родственников артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Для верификации диагноза всем детям с повышенным уровнем артериального давления проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата для суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления «Кардиотехника 4000АД» («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике. СМАД позволяет не только верифицировать наличие и степень выраженности артериальной гипертензии, но и установить тяжесть нарушений сосудистого тонуса. Степень выраженности гипертензии определяли на основании величины нагрузки давлением в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1]. Распределение детей на подгруппы осуществляли с учетом выраженности артериальной гипертензии (1–2-я подгруппы), а также в зависимости от проявлений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у родственников первой (родители) и второй (бабушки и дедушки) степеней родства. С учетом этого показателя выделили 2 подгруппы детей: 1-я — дети с лабильной артериальной гипертензией, у которых повышение артериального давления регистрировалось в течение 25–50% времени исследования (11 человек); 2-я подгруппа — дети со стабильной артериальной гипертензией, с повышением артериального давления в пределах >50% от всего времени исследования (5 детей).

Контрольную группу составили 20 здоровых сверстников (15 мальчиков и 5 девочек). В этой группе артериальное давление измеряли с помощью аускультативного метода (метод Н.С. Короткова). Для анализа использовали среднее арифметическое значение из 3 измерений, проведенных с интервалом 3 мин в положении обследуемого сидя, на правой руке, после 5-минутного отдыха. Подбор манжеты и оценку уровня артериального давления осуществляли в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1].

При помощи детектирующих амплификаторов ДТ-96 и ДТпрайм (Россия) всем детям проведены генетические исследования полиморфизма генов РААС: 1378G>T *ADD1* (α -аддуктин), 704T>C и 521C>T *AGT* (ангиотензиноген), 1166A>C *AGTR1* (рецептор ангиотензина II 1-го типа), 1675G>A *AGTR2* (рецептор ангиотензина II 2-го типа), 344C>T *CYP11B2* (альдостеронсинтаза), 825C>T *GNB3* (гуанинсвязывающий белок), 786T>C *NOS3* (синтаза окиси азота 3-го типа).

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа MedStat. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро–Уилка. Признаки подчинялись закону нормального распределения, поэтому использовали параметрические критерии: для сравнения количественных признаков — критерий Стьюдента, парного сравнения — критерий Шеффе. При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении представительства генотипов и аллелей полиморфизма генов РААС у обследованных детей с учетом наследственного анамнеза по артериальной гипертензии обнаружены достоверные различия. Так, у 7 (43,75%)* пациентов выявлена аллель Т нуклеотидного варианта 1378G>Т гена *ADD1*. У таких больных повышается риск развития соль-чувствительной формы артериальной гипертензии [8]. При назначении терапии пациентам с генотипами G/Т следует учитывать, что блокаторы кальциевых каналов могут быть неэффективными, положительная динамика наблюдается при лечении тиазидными диуретиками [9]. У 9 (56,25%) детей с эссенциальной артериальной гипертензией нами выявлен генотип G/G, что было статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (2 подростка, 10,0%; $p < 0,01$).

В гене *AGT* наблюдались следующие изменения: у 11 (68,75%) детей выявлен аллель С нуклеотидного варианта 704T>С, что в дальнейшем может привести к развитию поражений органов-мишеней: гипертрофии миокарда левого желудочка, поражению сонных артерий [8]. Доказано, что данный полиморфизм повышает риск развития инфаркта миокарда с многососудистым поражением венечных артерий и ишемической болезнью сердца [10]. У таких пациентов существует повышенный риск развития нефрита с прогрессирующим снижением функций почек и развитием хронической почечной

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

недостаточности [9]. При сравнении частоты изученных аллелей гена *AGT* у детей и подростков с разной степенью тяжести артериальной гипертензии (по данным СМАД) отмечено достоверное увеличение частоты аллеля Т при стабильной форме артериальной гипертензии [11]. В исследовании Г.А. Игнатенко и соавт. [10] доказано наличие ассоциации аллеля Т гена *AGT* и предрасположенности к артериальной гипертензии. Г.И. Образцовой и соавт. [11] установлена связь между носительством аллеля Т и более высоким уровнем артериального давления. При исследовании полиморфных вариантов гена ангиотензина у детей с артериальной гипертензией с отягощенным семейным анамнезом по артериальной гипертензии также отмечено преобладание аллеля Т. По результатам нашего исследования, у 5 (31,25%) подростков со стабильной артериальной гипертензией выявлен нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме Т/Т.

У 5 (31,25%) детей нами выявлена гетерозиготная форма полиморфизма 521С>Т гена *AGT* с преобладанием аллеля Т. Отмечено достоверное увеличение частоты генотипа Т/Т у детей, в семьях которых родственники второй степени родства страдали артериальной гипертензией (по сравнению с детьми, у дедушек и бабушек которых было нормальное артериальное давление). Преобладали дети со стабильной артериальной гипертензией (60,0%).

При анализе варианта 1166А>С гена *AGTR1* у 8 (50,0%) пациентов выявлен генотип А/С, ассоциированный с артериальной гипертензией (изменение функциональной активности рецептора), что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников (3 подростка, 15,0%; $p<0,01$). У пациентов с указанным полиморфизмом повышается риск нарушений регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Так, при сахарном диабете риск развития данных изменений повышается в 3,6 раза, наблюдается двукратное повышение риска формирования диабетической нефропатии, прогрессирования интерстициального нефрита до стадии хронической почечной недостаточности [6]. Нарушения сосудистого тонуса различной степени выраженности по данным СМАД в нашем исследовании имели 7 (43,75%) детей с лабильной артериальной гипертензией и 1 (6,25%) подросток со стабильной артериальной гипертензией.

У 8 (50,0%) детей выявлен генотип А/А по варианту 1166А>С *AGTR1*, не ассоциированный с артериальной гипертензией. При анализе частоты аллелей и распределения генотипов по данному полиморфизму в группе больных детей с учетом наследственной предрасположенности установлено, что у детей, имеющих родственников с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, генотип А/А встречался статистически значимо чаще ($p<0,05$), чем у больных без отягощенного семейного анамнеза.

У 8 (50,0%) пациентов при анализе 1675G>А полиморфизма *AGTR2* гена был установлен генотип G/A, ассоциированный с артериальной гипертензией и повышающей риск развития ишемической болезни сердца; у 4 пациентов имелась стабильная артериальная гипертензия, у 4 — лабильная. У 2 детей определен генотип G/G, не связанный с артериальной гипертензией.

У 9 (56,25%) детей выявлен аллель Т варианта 344С>Т гена *CYP11B2*. Этот аллель ассоциирован с развитием артериальной гипертензии (увеличение экспрессии гена, повышение базальной продукции альдостерона). Пациенты с генотипом С/Т имеют более высокий риск развития и прогрессирования почечной недостаточности. Описана ассоциация генотипа С/Т с увеличением массы миокарда и дилатацией полости левого желудочка [9]. Генотип С/Т повышает риск развития гипертензивных осложнений беременности, фетоплацентарной недостаточности [4]. В нашем исследовании генотип С/Т наблюдался у 5 (31,25%) детей со стабильной артериальной гипертензией и у 4 (25,0%) с лабильной. У 5 (31,25%) детей с лабильной артериальной гипертензией по данному полиморфизму гена *CYP11B2* выявлен генотип Т/Т, также связанный с артериальной гипертензией. У 2 (12,5%) подростков с артериальной гипертензией и у 2 (10,0%) здоровых детей установлен генотип С/С, не ассоциированный с артериальной гипертензией.

У 9 (56,25%) больных при анализе варианта 825С>Т гена *GNB3* нами обнаружен аллель Т, что может приводить к нарушению структуры белка и его функциональной активности. Данные изменения ассоциированы с низкой активностью ренина при артериальной гипертензии [9]. У пациентов повышается риск развития постпрандиального дистресс-синдрома, гипертрофии миокарда левого желудочка, при сахарном диабете 2-го типа повышается риск формирования диабетической нефропатии [6]. Указанные 9 детей с аллелем Т гена *GNB3* страдали стабильной артериальной гипертензией. У остальных 7 (43,75%) пациентов с лабильной артериальной гипертензией и у всех здоровых детей аллель Т не обнаружен.

У 7 (43,75%) пациентов со стабильной артериальной гипертензией выявлен аллель С полиморфного варианта 786Т>С гена *NOS3*. В данной группе детей существует повышенный риск коронароспазма, развития вазоспастической стенокардии, инфаркта миокарда, увеличения тонуса венечных артерий [11]. В контрольной группе отсутствовали данные полиморфные изменения в гене *NOS3*.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие и становление эссенциальной

артериальной гипертензии у детей. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы статистически значимо с эссенциальной артериальной гипертензией наблюдался у детей чаще, чем у здоровых сверстников. Так, гетерозиготная форма полиморфизма 704T>C гена *AGT* констатирована у 11 (68,75%) пациентов, гетерозиготная форма полиморфизма 521C>T в этом гене — у 5 (31,25%), генотип A/C по нуклеотидному варианту 1166A>C гена *AGTR1* — у 8 (50,0%), генотип G/A по варианту 1675G>A гена *AGTR2* — у 6 (37,5%), генотип C/T по полиморфизму 344C>T гена *CYP11B2* — у 9 (56,25%), генотип C/T

по варианту 825C>T гена *GNB3* — у 9 (56,25%), генотип T/C по полиморфизму 786T>C гена *NOS3* — у 7 (43,75%). Указанные полиморфные варианты и генотипы чаще определялись у детей со стабильной артериальной гипертензией, у пациентов с отягощенной по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца наследственностью. Это дает основание предполагать, что при своевременном исследовании полиморфизма генов можно осуществить подбор адекватной лечебной тактики и добиться менее прогрессивного течения артериальной гипертензии и риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии ассоциации детских кардиологов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 8(4): 1–36. [National guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Recommendations of the IOC, the Russian medical society for arterial hypertension and the Association of pediatric cardiologists of Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 8(4): 1–36. (in Russ.)]
2. Ротарь О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал 2012; 2: 55–62. [Rotar' O.P. Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2012; 2: 55–62. (in Russ.)]
3. Эдлеева А.Г., Хомич М.М., Волков Н.Ю., Леонова И.А., Юрьев В.В. Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома у детей. Профилактическая и клиническая медицина 2010; 3–4 (36–37): 183–186. [Edleeva A.G., Khomich M.M., Volkov N.Yu., Leonova I.A., Yuryev V.V. Assessment of body composition as a way to identify predictors of metabolic syndrome in children. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina* 2010; 3–4 (36–37): 183–186. (in Russ.)]
4. Глотов А.С., Васькова Е.С., Канаева М.Д., Двоеглазова М.О., Данилова М.М., Пакин В.С. и др. Исследование ассоциации полиморфизма генов APOE, LPL и NOS3 с риском сосудистой патологии у детей и беременных женщин. Экологическая генетика 2011; 9(4): 25–34. [Glotov A.S., Vashukova E.S., Kanaeva M.D., Dvoeglazova M.O., Danilova M.M., Pakin V.S. et al. Study of Association of polymorphism of APOE, LPL and NOS3 genes with risk of vascular pathology in children and pregnant women. *Ekologicheskaya genetika* 2011; 9(4): 25–34. (in Russ.)]
5. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Experimental Physiology* 2005; 90(3): 277–282. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.0284566
6. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Дуданов И.П. Влияние полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы и NADPH-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии. Кардиология 2008; 48(3): 27–33. [Kuznetsova T.Yu. Gavrilov D.V., Dudanov I.P. Effect of polymorphisms of the gene of endothelial NO-synthase and NADPH-oxidase on the development of complications of arterial hypertension. *Kardiologiya* 2008; 48(3): 27–33. (in Russ.)]
7. Speicher M.R., Antonarakis S.E., Motulsky A.G. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches (Re-post). Springer, 2010; 981–983. DOI: 10.1186/1479-7364-5-1-73
8. Williams J.S., Hopkins P.N., Jeunemaitre X., Brown N.J. CYP4A11 T8590C polymorphism, salt-sensitive hypertension, and renal blood flow. *J Hypertens* 2011; 29: 1913–1918. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834aa786
9. Porto P.I., Garcia S.I., Dieuzeide G. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2015; 25(2): 117–130. DOI: 10.1081/ceh-120017932
10. Игнатенко Г.А., Джоджуа Р.А., Мухин И.В., Игнатенко Т.С., Гавриляк В.Г. Клиническое течение гипертензивного синдрома у больных молодого возраста с генетическим полиморфизмом. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии 2019; 4(154): 60–66. [Ignatenko G.A., Dzhozhuia R.A., Muhin I.V., Ignatenko T.S., Gavrilyak V.G. Clinical course of hypertensive syndrome in young patients with genetic polymorphism. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii* 2019; 4(154): 60–66. (in Russ.)]
11. Образцова Г.И., Юрьев В.В. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей. Молекулярная медицина 2013; 3: 32–35. [Obrazcova G.I., Yur'ev V.V. Genetic aspects of the formation of arterial hypertension in children. *Molekulyarnaya meditsina* 2013; 3: 32–35. (in Russ.)]

Поступила: 27.02.20

Received on: 2020.02.27

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.

Тяжелая форма COVID-19 у подростка

Л.Н. Мазанкова², И.М. Османов¹, Э.Р. Самитова^{1,2}, А.Б. Малахов³, В.В. Короид¹,
А.А. Недостоев¹, Е.П. Каурова¹, Т.А. Кузнецова¹, О.С. Куличкина², Н.В. Лобань¹

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

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

³ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

A teenager with a severe form of COVID-19

L.N. Mazankova², I.M. Osmanov¹, E.R. Samitova^{1,2}, A.B. Malakhov³, V.V. Koroid¹, A.A. Nedostoev¹,
E.P. Kaurova¹, T.A. Kuznetsova¹, O.S. Kulichkina², N.V. Loban¹

¹Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в большинстве случаев протекает легче, чем у взрослых пациентов, однако это не исключает возможности развития тяжелых форм заболевания. Дети составляют 1–11% среди пациентов с подтвержденными случаями заболевания, среди них тяжелые и крайне тяжелые формы наблюдаются менее чем в 1% случаев. В статье представлено описание клинического случая тяжелого течения COVID-19 у подростка, особенностями которого были несоответствие физикальных данных большой степени поражения легочной ткани, развитие геморрагического синдрома, низкая эффективность антибактериальной и противовирусной терапии, что потребовало применения тоцилизумаба.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2, компьютерная томография, тоцилизумаб.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Малахов А.Б., Короид В.В., Недостоев А.А., Каурова Е.П., Кузнецова Т.А., Куличкина О.С., Лобань Н.В. Тяжелая форма COVID-19 у подростка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 58–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65

In most cases children have a light form of new coronavirus infection COVID-19 as compared to adult patients; however, some children may develop severe forms of the disease. Children account for 1–11% of the confirmed patients, less than 1% of the patients have severe and extremely severe forms. The article describes a clinical case of a teenager with a severe course of COVID-19, characterized by the mismatch of physical data and a large degree of lung tissue damage, the development of hemorrhagic syndrome, low effectiveness of antibacterial and antiviral therapy, requiring Tocilizumab.

Key words: children, new coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2, computed tomography, Tocilizumab.

For citation: Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R., Malakhov A.B., Koroid V.V., Nedostoev A.A., Kaurova E.P., Kuznetsova T.A., Kulichkina O.S., Loban N.V. A teenager with a severe form of COVID-19. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 58–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 — болезни, вызванной вирусом SARS-CoV-2, — стала глобальной медицинской и эко-

номической катастрофой в масштабах, не наблюдавшихся за последние 100 лет [1]. Несмотря на множество проблем, существующих во взрослом

© Коллектив авторов, 2020

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

Куличкина Ольга Сергеевна — врач-ординатор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3996-7476 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Малахов Александр Борисович — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-2686-8284 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-3181-9601

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам. гл. врача по инфекциям Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой,

ORCID: 0000-0003-0380-7515

Короид Владислав Владимирович — врач-анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-8671-5386

Недостоев Алексей Анатольевич — врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-0849-3674

Каурова Елизавета Петровна — врач-педиатр, зав. инфекционным отделением №1 Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-4078-0529

Кузнецова Татьяна Александровна — врач-педиатр инфекционного отделения №1 Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-4477-6762

Лобань Наталья Викторовна — клинический фармаколог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0001-8216-7821

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

здравоохранении, ситуация в педиатрии остается более стабильной. Данные литературы свидетельствуют, что доля детей среди заболевших COVID-19 существенно ниже, чем в других возрастных группах — всего 1–11% в структуре пациентов с подтвержденной инфекцией [2–6]. В Российской Федерации дети составляют 7,6% зарегистрированных случаев COVID-19 [2]. Кроме того, у детей намного выше частота развития легких и бессимптомных форм болезни, дети реже нуждаются в госпитализации, однако это не исключает возможности развития тяжелых форм [2, 4, 7–11]. У большинства инфицированных детей хороший прогноз, выздоровление наступает в течение 1–2 нед [6, 7, 12, 13]. Частота развития тяжелых и крайне тяжелых форм заболевания, как правило, не превышает 1%; в этих случаях развиваются острый респираторный дистресс-синдром, коагуляционная дисфункция, рефрактерный метаболический ацидоз, септический шок, полиорганная недостаточность на фоне цитокинового шторма. Лабораторными маркерами тяжелого течения служат повышение уровня С-реактивного белка, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, ферритина, креатинфосфокиназы, нарушения коагуляции, повышение уровня D-димера [2, 4, 6, 7, 13–15]. Случаи тяжелого и критического течения COVID-19 чаще отмечают у детей с тяжелым преморбидным фоном, имеющих врожденные пороки сердца и других органов, бронхолегочную дисплазию, сахарный диабет, лейкоз, иммунодефицитные состояния различного генеза [1, 2, 4]. Так, по данным L.S. Shekerdeman и соавт. (2020) [1], сопутствующие заболевания выявлялись более чем у 80% детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. Летальность в этом исследовании составила 4,2% (умерли 2 ребенка), однако в целом клиническое течение COVID-19 у тяжелобольных детей было менее тяжелым, а результаты госпитализации — лучше, чем у взрослых пациентов [1].

Специфических противовирусных препаратов для лечения COVID-19 не разработано. Во временных методических рекомендациях МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» от 24.04.2020 года в качестве средств противовирусной терапии указаны препараты интерферона альфа-2b в виде капель, мази, геля и суппозиториев, умифеновир, при тяжелых формах — гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, для оценки эффективности которых требуются клинические исследования. Учитывая, что при COVID-19 угнетается синтез эндогенного интерферона, в результате чего развиваются тяжелые легочные и мультиорганные осложнения, применение интерферонотерапии патогенетически обосновано.

Приводим описание собственного наблюдения тяжелого случая течения COVID-19 у подростка с развитием двусторонней пневмонии (КТ 3–4 с объ-

емом поражения легких более 50–75%), плеврита и мультисистемного воспалительного синдрома.

Пациент П., 04.03.2003 г.р., находился в ДГКБ им. З.А. Башляевой с 04.05.20 по 28.05.20 (25 дней). Пациент поступил на 2-й день болезни с жалобами на слабость, подъем температуры тела до 38,3 °С, заложенность носа, кашель.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологично, первых самостоятельных срочных родов. Масса при рождении 3800 г, длина 53 см. Раннее развитие по возрасту. Профилактические прививки проведены согласно календарю, от гриппа не привит. Травмы, операции: пупочная грыжа (2015 г.). Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ, ангина, бронхит, пневмония. Аллерго-анамнез неотягощен. На диспансерном учете у специалистов не состоит.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что родители ребенка в течение последней недели переносили острую респираторную инфекцию, анализ мазка из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на определение РНК SARS-Cov-2 у отца отрицательный, у матери мазок не взят. У пациента анализ мазка из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на определение РНК SARS-Cov-2 на догоспитальном этапе отрицательный.

Из анамнеза заболевания известно, что 03.05.20 у пациента появилась слабость, утром 04.05.20 сохранялась слабость, повысилась температура тела до 37,6 °С, к вечеру до 38,3 °С, появился редкий кашель. Бригадой скорой медицинской помощи в 22:00 доставлен в приемное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой. Госпитализирован в инфекционное отделение №3 с направляющим диагнозом: «острая респираторная вирусная инфекция. Правосторонняя пневмония? Контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19».

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 38,1 °С. Число дыханий 22 в минуту. SpO₂ 96–97%. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. В сознании, вяловат, на осмотр реагирует адекватно. Очаговой симптоматики, менингеальных знаков нет. Симптомы интоксикации выражены умеренно. Аппетит снижен. Кожные покровы, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Склеры, конъюнктивы не гиперемированы. Периферические лимфатические узлы без патологии. Носовое дыхание не затруднено, отделяемого нет. Зев умеренно гиперемирован. Миндалины не увеличены, налетов нет. В легких дыхание жесткое, ослаблено справа, хрипы достоверно не выслушиваются. Одышки нет. Кашель малопродуктивный. Область сердца и магистральных сосудов визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот не увеличен, пальпаторно мягкий, безболезненный, не вздут. Печень по краю

реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Область почек визуально не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. В общем анализе крови выявлена тромбоцитопения до $131 \cdot 10^9/\text{л}$ при норм (150,0–320,0) $\cdot 10^9/\text{л}$, остальные показатели находились в пределах нормы.

В 1-е сутки госпитализации была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки; установлено, что в $S_{IX}-S_X$ правого легкого отмечается участок неомогенного уплотнения легочной ткани, в паракостальных отделах – по типу матового стекла, просветы бронхов на его фоне видны. Легочный рисунок обогащен за счет сосудистого компонента. В области $S_{IX}-S_X$ деформация легочного рисунка. Просвет трахеи прослеживается до бифуркации, не изменен. Просветы бронхов прослеживаются до субсегментарных, не изменены. Жидкость, воздух в плевральных полостях не определяются. Структуры средостения не изменены. Данных о наличии увеличенных внутригрудных лимфатических узлов не выявлено. КТ-картина правосторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной.

Результаты КТ, наряду с данными анамнеза и общего осмотра, позволили выставить диагноз: «внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность 0. Контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19» (рис. 1). План обследования: биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография, анализ мазка из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на определение РНК SARS-CoV-2. План лечения: антибактериальная терапия (цефтриаксон) 2 г внутривенно 2 раза в день + азитромицин по 250 мг 2 раза в сутки, противовирусная терапия (интерферон альфа-2b (виферон) – по 1 суппозиторию 1000 тыс. ед. 2 раза в день *per rectum*), муколитическая терапия (бромгексин – 8 мг внутрь 3 раза в день), ингаляции с раствором ипратропия бромид + фенотерол (беродуал) – по 25 капель 3 раза в сутки, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с дезинтоксикационной целью, симптоматическая терапия (оксиметазо-

лин 0,05% по 3 капли 3 раза в сутки, орошение зева раствором фурацилина 3 раза в сутки).

Результаты обследования: в общем анализе крови от 07.05.20 тромбоцитопения до $127 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме (150,0–320,0) $\cdot 10^9/\text{л}$, повышение гематокрита до 45,7% (норма 32–42%), относительный нейтрофилез – 79,4% (норма 27–65%) на фоне нормального числа лейкоцитов – $7,4 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме (4,0–9,0) $\cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови от 07.05.20 отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 67,4 мг/л (норма 0–10 мг/л). Результат исследования мазка из ротоглотки и носоглотки на определение РНК новой коронавирусной инфекции COVID-19 методом полимеразной цепной реакции от 05.05.20 (получен 07.05.20) положительный. На электрокардиограмме от 07.05.20 нарушение процессов реполяризации в миокарде на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений 93–96 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

На фоне терапии состояние пациента с отрицательной динамикой. На 6-й день болезни усилились симптомы дыхательной недостаточности до I–II степени на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки. На коже верхних и нижних конечностей появились элементы мелкоочечной геморрагической сыпи. Ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии №2 с диагнозом: «новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная, внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность I–II степени. Геморрагический васкулит». В отделении реанимации и интенсивной терапии состояние тяжелое. Температура тела 39,1 °C. Число дыханий 24 в минуту. SpO_2 94–99% на канюлях O_2 . Частота сердечных сокращений 106 уд/мин. Сознание ясное, адекватно реагирует на осмотр. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Вял. Медикаментозная седация не проводилась. Кожные покровы: теплые, влажные, бледные, бледный носогубный треугольник, микроциркуляторные нарушения не выражены, акроцианоза нет. На верхних и нижних конечностях

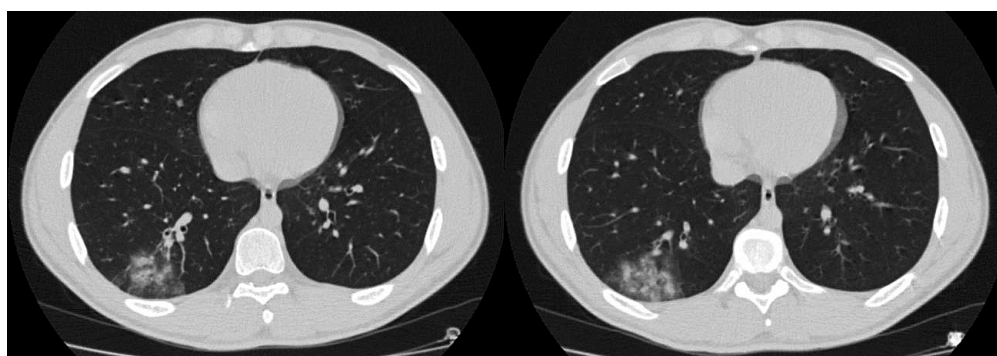


Рис. 1. Компьютерные томограммы легких пациента П., 17 лет от 05.05.20 (объяснение в тексте).
Fig. 1. Computed tomography of the lungs of patient P., 17 years old from 05.05.2020 (explanation in the text).

мелкая геморрагическая сыпь. Отеков нет. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненные, подвижные. Дыхание спонтанное. Одышка инспираторного характера. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Кашель самостоятельный, приступообразный, непродуктивный. Оксигенация по данным монитора достаточная на фоне умеренной кислородной поддержки. Гемодинамика стабильная, нормотония, тоны приглушенные, ритм синусовый. Тахикардия непароксизмального характера. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформлен. Мочится свободно.

В общем анализе крови от 08.05.20 сохранялись тромбоцитопения до $120 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(150,0-320,0) \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг до 20%, сегментоядерные нейтрофилы – 64% на фоне нормального числа лейкоцитов – $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови от 08.05.20 гипокальциемия – 2,0 ммоль/л (норма 2,15–2,57 ммоль/л), нарастание уровня креатинина и лактатдегидрогеназы до верхней границы нормы – 121 мкмоль/л (норма 53–124 мкмоль/л) и 426 ЕД/л (норма 0–430 ЕД/л) соответственно. Коагулограмма – увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 51,5 с (норма 26,4–37,5 с), снижение протромбина до 62,3% (норма 70–130%).

По газам крови – тенденция к гипоксии (pO_2 62,7 мм рт.ст., норма 65–95 мм рт.ст.), гипокapнии (pCO_2 32,2 мм рт.ст., норма 36–46 мм рт.ст.), по кислотно-щелочному состоянию – умеренная гипокapлиемия (K^+ 3,1 ммоль/л, норма 3,5–5,3 ммоль/л), гипокapлиемия (Ca^{2+} 0,52 ммоль/л, норма 1,05–1,30 ммоль/л), повышение уровня лактата до 1,7 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (08.05.20) выявлены эхопризнаки умеренной гепатомегалии, умеренных диффузных изменений поджелудочной железы. Эхокардиография (08.05.20): выпот в полости перикарда в небольшом количестве в проекции верхушки толщиной до 3,4 мм. Нельзя исключить открытое овальное окно (3,4 мм) со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах нормы, соответствуют площади поверхности тела. Поперечные трабекулы, эктопические хорды в левом желудочке. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы. Клапанный аппарат без видимых изменений.

Ультразвуковое исследование легких: справа визуализировался большой участок безвоздушной легочной ткани, однородной структуры, бронхограмма сохранена, при цветовом доплеровском картировании кровотока прослеживались до периферии участка. Справа, в положении сидя, по задней поверхности легкого определялась свободная

жидкость (слой толщиной 9–10 мм) с однородным содержимым. Паракостальная плевра справа неравномерно утолщена. Слева, в положении сидя, по задней поверхности легкого определялась свободная жидкость (слой толщиной 5–6 мм) с однородным содержимым. Заключение: эхопризнаки правосторонней пневмонии, свободной жидкости в плевральных полостях.

На основании исследований установлено, что тяжесть состояния ребенка обусловлена симптомами интоксикации, дыхательной недостаточностью I–II степени, тромбоцитопенией, геморрагическим васкулитом на фоне пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19. Произведена коррекция терапии: отмена цефтриаксона, назначение левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки внутривенно, гидроксихлорохина (в 1-е сутки 400 мг, затем по 200 мг 2 раза в сутки внутрь), гепарина натрия 10 ед/кг/ч, внутривенно через инфузомат, биопрепаратов (порошок лебенин по 1 капсуле 3 раза в сутки). Продолжалась терапия азитромицином, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, оксигенотерапия через носовые канюли.

При дальнейшем обследовании в общем анализе крови через 4 дня терапии уровень тромбоцитов нормализовался до $182 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(150,0-320,0) \cdot 10^9/\text{л}$, сохранялся палочкоядерный сдвиг до 14%, сегментоядерные нейтрофилы – 42% на фоне нормального числа лейкоцитов – $5,5 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$, увеличилась СОЭ до 20 мм/ч (норма до 10 мм/ч). Определялось повышение уровня ферритина (от 13.05.20) до 553,1 мг/моль (норма 25–435 мг/моль), уровень прокальцитонина не изменен – 0,47 нг/мл (норма 0,5 нг/мл).

В коагулограмме (10.05.20 и 13.05.20) сохранялось увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 42,7–49,4 с (норма 26,4–37,5 с), снижение протромбина до 57,3–61,6% (норма 70–130%), выявлялось увеличение концентрации D-димера до 2005,54 нг/мл (норма 0–500 нг/мл). В общих анализах мочи от 09.05.20 и 13.05.20 особенностей не выявлено.

В динамике 12.05.20 (10-й день болезни) выполнено ультразвуковое исследование легких. Выявлены признаки распространенной кортикальной консолидации. Свободная жидкость (толщина слоя 15 мм) справа в зонах 7 и 8 (боковая поверхность в проекции среднеподмышечной линии). Ультразвуковая картина левого легкого соответствовала выраженным интерстициальным изменениям с признаками локальной консолидации в зоне 14 (рис. 2).

На рентгенограмме органов грудной клетки (4-й день лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии №2) отмечена отрицательная динамика: средний и нижний отделы правого легкого тотально затемнены, на фоне затемнения воздушная бронхограмма не прослеживалась, на уровне верхних

внутренних отделов правого легкого определялся участок инфильтрации легочной ткани, значительной протяженности, средней интенсивности, без четких контуров, на фоне которого прослеживалась воздушная бронхограмма. Пневматизация легочной ткани на уровне верхушки и нижних наружных отделов снижена, неравномерная. Правый контур средостения не определялся на уровне средних и нижних отделов. Купол диафрагмы справа на уровне средних и внутренних отделов четко не прослеживался, правый кардиодиафрагмальный синус тотально затемнен, латеральный не оценен. На уровне средних наружных отделов левого легкого определялся участок инфильтрации легочной ткани, средней интенсивности, значительной протяженности, без четких контуров. Пневматизация легочной ткани на уровне верхушки и нижних отделов снижена, неравномерная. Купол диафрагмы слева на уровне средних и внутренних отделов четкий ровный, левый кардиодиафрагмальный синус свободный, латеральный не оценен. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонента, деформирован. Корни легких расширены, малоструктурные. Тень сердца не смещена. Заключение: рентгенологические признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, отрицательная динамика по сравнению с мультиспиральной КТ грудной полости от 05.05.20 за счет значительного увеличения протяженности и интенсивности инфильтративных изменений обоих легких, нельзя исключить наличие жидкости в правой плевральной полости.

Клинически состояние ребенка стабильно тяжелое, без клинически значимой динамики, ребенок продолжал фебрильно лихорадить. Субъективно чувствовал себя лучше. На коже нижних конечностей сохранялась мелкая геморрагическая сыпь, местами сливная, с незначительным шелушением, на руках — остаточные явления сыпи в виде пигментации. Кашель стал немного продуктивнее. Сохранялась умеренная одышка инспираторного характера. Число дыханий 18–29 в минуту. Умеренно выражена тахикардия на фоне лихорадки. Частота сердечных сокращений 85–90 уд/мин. StO_2 94–98% на канюлях O_2 . Однократно 13.05.20 регистрировался респираторный алкалоз — pH 7,465 (норма 7,360–7,450), pCO_2 — 33,2 мм рт.ст. (норма 36–46 мм рт.ст.), HCO_3 23,6 ммоль/л (норма 22–26 ммоль/л); гиперкалиемия до 9,3 ммоль/л (норма 3,4–5,3 ммоль/л), повышение уровня лактата до 3,7 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л).

На 10-й день госпитализации выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 3), на которой определялись множественные сливного характера участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с частичной консолидацией. Справа поражены (75%) преимущественно задние отделы (сегменты 2, 6, 9, 10) и средняя доля. Слева поражены (50%) сегменты 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9. По задней поверхности правого лег-



Рис. 2. Ультразвуковая картина распространенной кортикальной консолидации правого легкого пациента П. (объяснение в тексте).

Fig. 2. Ultrasound picture of a common cortical consolidation of the right lung in patient P. (explanation in the text).

кого определялась жидкость в плевральной полости от верхушки до диафрагмы (толщина слоя до 3 см). Заключение: КТ-картина двусторонней пневмонии, гидроторакса справа (КТ 3–4 с объемом поражения легких более 50–75%).

Курс гидроксихлорохина и азитромицина на 7-й день лечения был завершен. В биохимическом анализе крови на 11-й день болезни выявлены маркеры системного воспалительного ответа: лактатдегидрогеназа 883 ЕД/л (норма 0–430 ЕД/л), ферритин 761,09 мг/моль (норма 25–435 мг/моль), С-реактивный белок 105,2 мг/л (норма 0–10 мг/л).

С учетом отсутствия положительной клинической динамики, сохраняющейся лихорадки и симптомов дыхательной недостаточности, отрицательной динамики по данным КТ 3–4 (расширение объема поражения легких до 75%), сохранения маркеров системного воспаления и васкулита у ребенка с тяжелой формой COVID-19, двусторонней пневмонии был введен тоцилизумаб (АКТЕМРА) 400 мг внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 1 ч однократно.

На 2-е сутки после введения тоцилизумаба лихорадка купирована, в биохимическом анализе крови отмечалось снижение концентрации маркеров системного воспалительного ответа: лактатдегидрогеназа 817 ЕД/л (норма 0–430 ЕД/л), ферритин 631,93 мг/моль (норма 25–435 мг/моль), С-реактивный белок 45,8 мг/л (норма 0–10 мг/л). Наблюдалось увеличение уровня трансаминаз: аспаратаминотрансфераза 71 ЕД/л (норма 0–35 ЕД/л), аланинаминотрансфераза 61 ЕД/л (норма 0–45 ЕД/л).

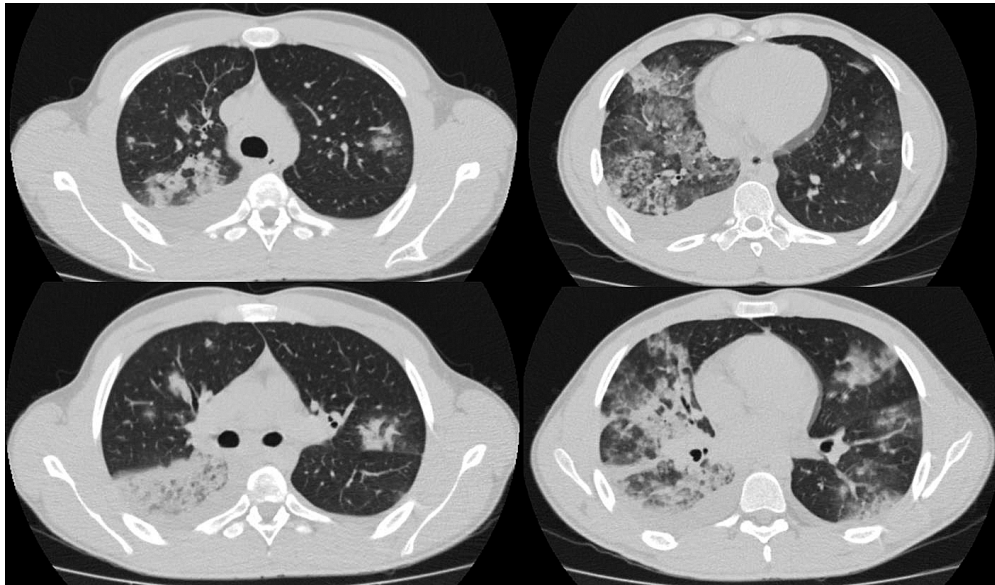


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента П. от 13.05.20 (объяснение в тексте).

Fig. 3. Computed tomography of the chest in patient P. from 13.05.2020 (explanation in the text).

По данным ультразвукового исследования легких от 16.05.20 (рис. 4) сохранялась свободная жидкость в плевральных полостях. По передней поверхности легких, в зоне 11, 12, 13, 14 (ниже и выше среднеключичной линии) выпота нет. По задней поверхности легких в зоне 1, 4 (проекции синусов) определялась свободная жидкость справа (толщина слоя до 15 мм) и слева (толщина слоя 7–8 мм) с однородным содержанием. При эхокардиографии выпот в полости перикарда не обнаружен.

На 16-й день госпитализации выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки, по данным которой легкие были подвднуты в верхних отделах, сохранялась неоднородная инфильтрация средней интенсивности в верхних внутренних отделах справа, в средних и нижних отделах интенсивное неоднородное затемнение без четких контуров; отмечалась также легкая инфильтрация в средних, нижних внутренних отделах слева без четких контуров, в сравнении с исследованием от 12.05.20 инфильтрация справа и слева уменьшилась по объему и интенсивности. Легочный рисунок значительно обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен в месте инфильтрации. Корень справа широкий, не структурный, слева малоструктурный. Уплотнена, утолщена междолевая малая плевра и паракостальная плевра справа. Сердце обычной формы, размеров, талия сглажена. Купол диафрагмы справа с нечеткими контурами; слева контуры четкие, расположены на обычном уровне. Справа синус закрыт. Слева синус свободен. Средостение не расширено, не смещено. Заключение: рентгенологические признаки течения двусторонней пневмонии с положительной рентгенологической картиной. Реакция плевры справа,

нельзя исключить небольшое количество выпота в плевральной полости справа.

В целом с момента введения пациенту тоцилизумаба наблюдалась положительная клиническая динамика: пациент стал активнее, не лихорадил, одышка уменьшилась. Число дыханий 18–20 в минуту. Частота сердечных сокращений 65 уд/мин. StO_2 98–99% на атмосферном воздухе. По газам крови, кислотно-щелочному состоянию компенсирован. На 17-й день госпитализации ребенок переведен из отделения реанимации №2 в инфекционное отделение №3 с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная, тяжелой степени, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ 3–4). Дыхательная недостаточность II степени. Двусторонний плеврит. Мультисистемный воспалительный синдром.

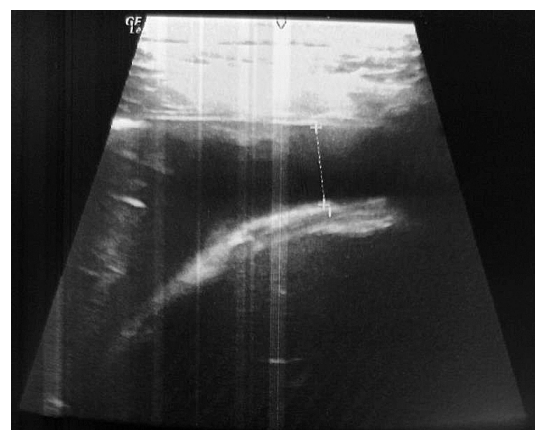


Рис. 4. Ультразвуковая картина легких пациента П. от 16.05.20 (объяснение в тексте).

Fig. 4. Ultrasound of the lungs in patient P. from 16.05.2020 (explanation in the text).

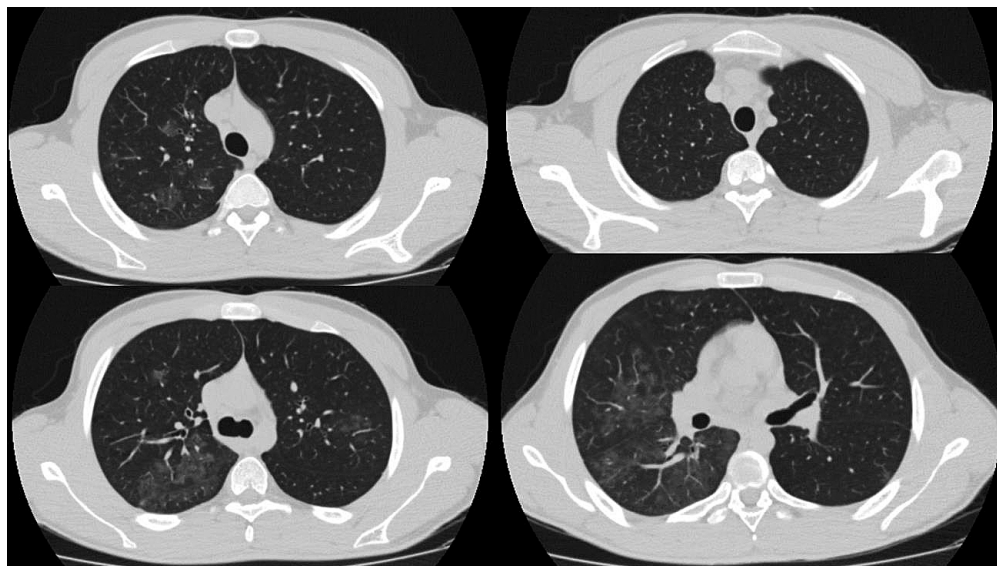


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента П. от 28.05.20 (объяснение в тексте).

Fig. 5. Computed tomography of the chest in patient P. from 28.05.2020 (explanation in the text).

При динамическом наблюдении отмечалось дальнейшее улучшение состояния ребенка, лихорадка купирована, кашля нет, аускультативно изменения в легких отсутствовали, сыпь исчезла в течение недели на фоне продолжения терапии интерфероном альфа-2b 1000 тыс. 2 раза в день до 16 дней, левофлоксацином до 14 дней, гепарином до 19 дней. В общем анализе крови отсутствовали патологические изменения, в коагулограмме отмечалось снижение уровня антитромбина III до 59,5% (норма 75–140%), фибриногена до 1,15 г/л (норма 1,8–3,5). Концентрация D-димера (26.05.20) снизилась до 274,47 нг/мл (норма 0–500 нг/мл). Уровень прокальцитонина оставался на уровне 0,27 нг/мл (норма 0,5 нг/мл). При контрольном исследовании мазков из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции ПНК SARS-CoV-2 не определялась.

При контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной на 26-й день болезни (рис. 5), по сравнению с исследованием на 10-й день болезни, отмечалась положительная динамика рентгенологической картины: интенсивность и протяженность инфильтративных изменений уменьшились (инфильтрация представлена исключительно участками по типу матового стекла, изменения затрагивают около 50% легочной паренхимы); выпота в плевральных полостях нет (КТ 2).

Ребенок выписан из стационара с положительным клиническим эффектом. При выписке состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Частота дыханий 18 вдохов/мин. StO₂ 98–99%. Частота сердечных сокращений 66 уд/мин. Жалоб нет. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Кашля нет. По органам без изменений.

Рекомендовано: наблюдение педиатра и пульмонолога, прием витамина D3 1000 ед/сут в течение 1 мес;

контроль общего анализа крови и общего анализа мочи через 10 дней по месту жительства; контрольная КТ органов грудной клетки через 1 мес по месту жительства; прохождение курса реабилитации на базе Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения Москвы.

Таким образом, приведенный пример не только демонстрирует, что у детей новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может протекать в тяжелой форме, но и позволяет выявить особенности клинической картины такой формы у подростка без отягощенного преморбидного фона (несоответствие физикальных данных и степени дыхательной недостаточности 50% объему поражения легочной ткани, длительность сохранения симптомов поражения респираторного тракта и легких в сочетании с мультисистемным воспалительным синдромом) и оценить эффективность терапии тоцилизумабом с интерфероном альфа-2b ректально.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у подростков может протекать по взрослому варианту в виде тяжелого течения пневмонии и изменениями на компьютерной томограмме (КТ 3–4 с объемом поражения более 50–75%) в сочетании с мультисистемным воспалительным синдромом. Это обуславливает необходимость включения в тактику лечения антицитокиновых препаратов в комплексе с антибактериальной и противовирусной терапией, в том числе интерфероном альфа-2b ректально в соответствии с временными клиническими рекомендациями МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» от 24.04.2020 г.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shekerdeman L.S. Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A. et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatrics* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
2. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (03.06.2020) [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 7 (03.06.2020) (in Russ.)] https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
3. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica* 2020; 109(6): 1082–1083. DOI: 10.1111/apa.15271
4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li J., Qu J. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New Engl J Med* 382(17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
5. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F. J., Otheo E., Moraleda C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
6. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(5): 355. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
7. Cao Q., Chen Y., Chen C., Chiu C. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Form Med Ass* 2020; 119(3): 670. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
8. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223): 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
9. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020; 109(6): 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270
10. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect Dis* 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649
11. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020; 41: 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
12. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID 19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(5): 1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718
13. Hong H., Wang Y., Chung H.T., Chen C.J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol* 2020; 61(2): 131–132. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001
14. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
15. Carlotti A.P.C.P., Carvalho W.B., Johnston C., Rodriguez I.S., Delgado A.F. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1894. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1894

Поступила: 20.07.20

Received on: 2020.07.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Применение режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких у ребенка с коронавирусной пневмонией на фоне сахарного диабета

Д.В. Дмитриев^{1,2}, А.Е. Доброванов^{3,4}, К. Кралинский^{5,6}, Р. Бабела^{7,8}

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина;

²Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр, Винница, Украина;

³Клиника детей и подростков А. Гетлика Словацкого медицинского университета и Университетской больницы, Братислава, Словакия;

⁴Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁵Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета и детской факультетской больницы с поликлиникой, Банская Быстрица, Словакия;

⁶Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета, Банская Быстрица, Словакия;

⁷Институт медицинских дисциплин, Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁸Национальный институт онкологии, Братислава, Словакия

Adaptive supportive ventilation in a child with coronavirus pneumonia and diabetes mellitus

D.V. Dmitriev^{1,2}, A.E. Dobrovanov^{3,4}, K. Kralinsky^{5,6}, R. Babela^{7,8}

¹Vinnitsya Pirogov National Medical University, Vinnitsya, Ukraine;

²Vinnitsya Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnitsya, Ukraine;

³Getlik Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava, Slovakia;

⁴St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;

⁵2nd Children's Clinic of Slovak Medical University and Children's Department Hospital with Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia;

⁶Health Care Department of Slovak Medical University, Banska Bystrica, Slovakia;

⁷Institute of Medical Disciplines, St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;

⁸National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

С целью обмена опытом предлагаем к рассмотрению клиническое наблюдение, заслуживающее внимания педиатров и анестезиологов. Клинические и лабораторные признаки у подростка с сахарным диабетом соответствовали коронавирусной пневмонии, обусловленной COVID-19. В диагностике и лечении пациента важную роль сыграл «Протокол диагностики, тактики ведения и лечения педиатрических пациентов с COVID-19» группы авторов из Словакии, одобренный Словацким педиатрическим сообществом. Согласно этому протоколу большое значение в своевременной диагностике коронавирусного заболевания принадлежит компьютерной томографии легких, так как при рентгенологическом исследовании не всегда удается выявить вирусную пневмонию. Описываем успешный опыт использования интеллектуального режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких (ASV) — от интубации к экстубации. При вирусных пневмониях рекомендуем применять режим ASV, чтобы обеспечить протективную вентиляцию и быстро отлучить пациента от искусственной вентиляции легких, избежав возникновения осложнений.

Ключевые слова: дети, COVID-19, вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, компьютерная томография, режим адаптивной поддерживающей вентиляции, протективная вентиляция, ранняя интубация, раннее отлучение.

Для цитирования: Дмитриев Д.В., Доброванов А.Е., Кралинский К., Бабела Р. Применение режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких у ребенка с коронавирусной пневмонией на фоне сахарного диабета. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 66–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-66-72

To exchange experience, the article describes an interesting clinical case of coronavirus pneumonia in a pediatric patient with diabetes mellitus. This case deserves the attention of pediatricians and anesthetists. A teenager with diabetes mellitus had the clinical and laboratory signs of coronavirus pneumonia caused by COVID-19. The Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 written by a group of authors from Slovakia, approved by the Slovak Pediatric Society played an important role in the diagnosis and treatment of this patient. The Protocol describes an important role of computed tomography of the lungs in the timely diagnosis of coronavirus disease, since it is not always possible to diagnose viral pneumonia via X-rays. The authors describe the successful experience of intelligent ventilation mode of Adaptive Support Ventilation (ASV) – from intubation to extubation. For viral pneumonia, we recommend using the ASV mode to achieve protective ventilation and quickly wean the patient from the ventilator, to avoid complications.

Key words: children, COVID-19, viral pneumonia, acute respiratory distress syndrome, CT scan, Adaptive Support Ventilation mode, protective ventilation, early intubation, early weaning.

For citation: Dmitriev D.V., Dobrovanov A.E., Kralinsky K., Babela R. Adaptive supportive ventilation in a child with coronavirus pneumonia and diabetes mellitus. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 66–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-66-72

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжают появляться новые формы вирусных заболеваний, что служит вызовом для здравоохранения. За последние 20 лет было зафиксировано несколько вирусных эпидемий, обусловленных SARS-CoV (Severe acute respiratory syn-

drome-related coronavirus — тяжелый острый респираторный синдром, обусловленный коронавирусом) в 2002–2003 гг., вирусом гриппа H1N1 в 2009 г. и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 г. Новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома слу-

жит причиной пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), которая поражает тысячи людей во всем мире. Проявления респираторного синдрома при заражении вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV) могут варьировать от полного отсутствия симптомов до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, что может привести к смерти. Наиболее частым и тяжелым осложнением у пациентов с COVID-19 является острая гипоксическая дыхательная недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром, требующие кислородной и вентиляционной терапии [1]. Критически больным пациентам необходимы интубация и искусственная вентиляция легких [1, 2].

ВОЗ отнесла пациентов с сахарным диабетом в группу риска тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19, поэтому возникновение пневмонии с острым респираторным дистресс-синдром у больных данной группы в период эпидемии может расцениваться как потенциальный случай болезни COVID-19. До сих пор неизвестно, есть ли разница в риске возникновения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Однако возраст, наличие сопутствующих заболеваний и особенности лечения играют важную роль при оценке риска развития инфекционных осложнений в педиатрических отделениях и отделениях интенсивной терапии [3].

Клинический случай. Пациент А., 17 лет, с сахарным диабетом 1-го типа поступил в Винницкий клинический эндокринологический высокоспециализированный центр в начале марта 2020 г. с жалобами на трехдневную субфебрильную лихорадку, кашель, одышку, дискомфорт в области грудной клетки, насморк, усталость. Тяжесть состояния пациента была обусловлена симптомами поражения органов

дыхательной системы, сахарный диабет был стабилизирован, дополнительная коррекция не требовалась. На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной при госпитализации, у пациента обнаружены признаки двусторонней прикорневой инфильтрации (рис. 1, а). Через 6 дней клиническая картина ухудшилась — температура тела повысилась до 38,8 °С, усилилась одышка. Больного перевели в отделение интенсивной терапии. Объективно кожа была бледно-розового цвета, число дыханий 28 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) — 93%. Аускультативно дыхание было симметричное, ослабленное, везикулярное. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 96 уд/мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Была повторно выполнена рентгенография органов грудной клетки, показавшая усиление прикорневой инфильтрации (рис. 1, б). Экспресс-тест на вирус гриппа А+В отрицательный.

Из-за ухудшения состояния больному была показана оксигенотерапия через лицевую маску с потоком 7 л/мин. Начата рестриктивная инфузионная терапия (20 мл/кг/сут), из антибиотиков назначен цефтриаксон 1 г 2 раза в день.

В течение 2 дней лечения состояние больного не улучшалось. После повторной оценки состояния пациента и консилиума с коллегами из Словакии, которые разработали «Протокол диагностики, тактики ведения и лечения педиатрических пациентов с COVID-19», была выполнена компьютерная томография легких, при которой выявлены признаки вирусной пневмонии (рис. 2, 3): участки снижения прозрачности легочной ткани по типу матового стекла; неоднородные участки консолидации паренхимы; узелковые очаговые тени. Проведена коррекция лечения: назначен озельтамивир 75 мг 2 раза в день, азитромицин 500 мг 1 раз в день, амикацин 500 мг 1 раз в день, согласно микробиологическому паспорту отделения [4].

С учетом того, что усилилась одышка (число дыханий до 32 в минуту), а SpO₂ на инсультации O₂ держалась на уровне 92%, было решено не ожидать дальнейшего ухудшения состояния и соблюдать принцип ранней интубации трахеи с переводом пациента на искусственную вентиляцию легких. Пациент после седации фентанилом и пропофолом был переведен на искусственную вентиляцию легких аппаратом Hamilton C1 в режиме Adaptive Support Ventilation (адаптивная поддерживающая вентиляция, ASV). Были установлены следующие начальные параметры: Min Vol (минутный объем) — 160%; PEEP (англ., positive end-expiratory pressure — положительное давление в конце выдоха) — 12 см вод. ст.; FiO₂ (процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси) — 50%. В режиме ASV аппарат удачно адаптировался к попыткам спонтанного дыхания пациента.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Дмитриев Дмитрий Валерьевич — д.м.н., проф. кафедры хирургии №1 с курсом анестезиологии и интенсивной терапии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, рук. Центра лечения боли, зав. отделением анестезиологии и реанимации Винницкого областного эндокринологического центра, ORCID: 0000-0001-6067-681X

21000 Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56

Доброванов Александр Евгеньевич — д.м.н., врач-педиатр и сотрудник кафедры педиатрии Клиники детей и подростков Андрея Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы в Братиславе (Словакия), сотрудник Университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, ORCID: 0000-0002-9025-9141

Словакия, Братислава, 851 07, ул. Антолская, д. 11

Кралинский Карол — д.м.н., проф., ведущий педиатр Банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультетской больницы с поликлиникой в Банской Быстрице, проф. на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица

974 01, Словакия, Банская Быстрица, Площадь Людвига Свободы, 6818/4

Бабела Роберт — д.м.н., проф., глава института медицинских дисциплин университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы; экономист по вопросам здравоохранения Национального института онкологии, ORCID: 0000-0002-0591-3226

810 00, Словакия, Братислава, Площадь 1 Мая, д. 1

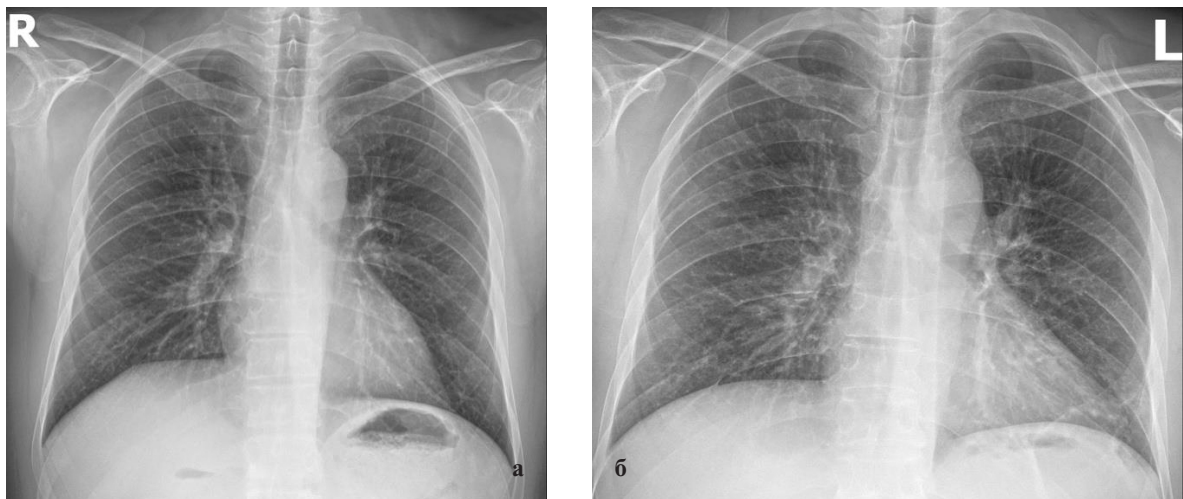


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки (прямая проекция).
а – признаки двусторонней прикорневой инфильтрации; б – ухудшение состояния больного, признаки усиления прикорневой инфильтрации.
Fig. 1. Chest x-ray (direct projection).
а – signs of bilateral basal infiltration, б – deterioration of the patient’s condition, signs of increased basal infiltration.

Со следующего дня начала улучшаться клинико-лабораторная картина.
Важно отметить, что из-за невозможности быстрой диагностики нам не был известен результат теста на COVID-19. Несмотря на это, были предусмотрены все меры предосторожности, пациент расценивался как «пациент группы риска» с подозрением на коронавирусную инфекцию. Во время улучшения состояния пациента был получен неоднозначный результат теста на COVID-19.

Постепенно мы уменьшали степень респираторной поддержки, контролировали показатели газообмена и настройку параметров искусственной вентиляции легких на аппарате, Hamilton C1, (см. таблицу). Во время всего периода вентиляции в режиме ASV усредненные показатели соответствовали эффективному предупредительным в соответствии с протоколом ARDSnet [5]:

- дыхательный объем – 6,5 мл/кг (4 – 8 мл/кг идеальной массы тела согласно протоколу ARDSnet)

Таблица. Параметры вентиляции легких и газообмена у пациента
Table. Parameters of ventilation and gas exchange in a patient

Показатель газообмена	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
pH артериальной крови	7,28	7,32	7,35	7,37	7,39
PaCO ₂ , мм рт.ст.	52	47	45	43	42
PaO ₂ , мм рт.ст.	65	75	80	85	90
SaO ₂ , %	92	94	98	99	99
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	130	187	200	284	300
Настройка аппарата искусственной вентиляции легких					
Режим вентиляции	ASV	ASV	ASV	ASV	ASV
Min Vol – минутный объем, %	160	140	120	110	70
PEEP, см вод. ст.	12	12	10	8	5
FiO ₂	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3
Респираторная механика					
Cstat, мл/см вод. ст.	48	46	45	44	42
RCexp, с	0,45	0,48	0,50	0,53	0,56

Примечание. PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SaO₂ – истинное (инвазивное) насыщение кислородом артериальной крови; ASV (англ. adaptive support ventilation) режим вентиляции легких, адаптивная поддерживающая вентиляция; Min Vol – минутный объем; PEEP (англ. positive end-expiratory pressure) положительное давление в конце выдоха; FiO₂ – процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси; Cstat (англ. compliance static) соотношение дыхательного объема и давления в момент инспираторной паузы; RCexp – экспираторная константа выдоха.

- давление плато (Р плато) — 23 см вод. ст. (Р плато <30 см вод. ст. по протоколу ARDSnet);
- давление вытеснения (англ. driving pressure — минимальное давление, позволяющее доставить данный дыхательный объем) — 9 см вод. ст. (<15 см вод. ст. по протоколу ARDSnet).

На 5-й день искусственной вентиляции легких в связи с активизацией спонтанного дыхания

и улучшением показателей респираторной механики было принято решение начать отлучение пациента от респиратора.

Минутный объем начали постепенно снижать до 100%, РЕЕР было снижено до 5 см вод. ст., FiO₂ — до 30%. После 30 мин наблюдения за пациентом вентиляционные показатели не ухудшались, поэтому решили провести тест спонтанного дыхания со следую-

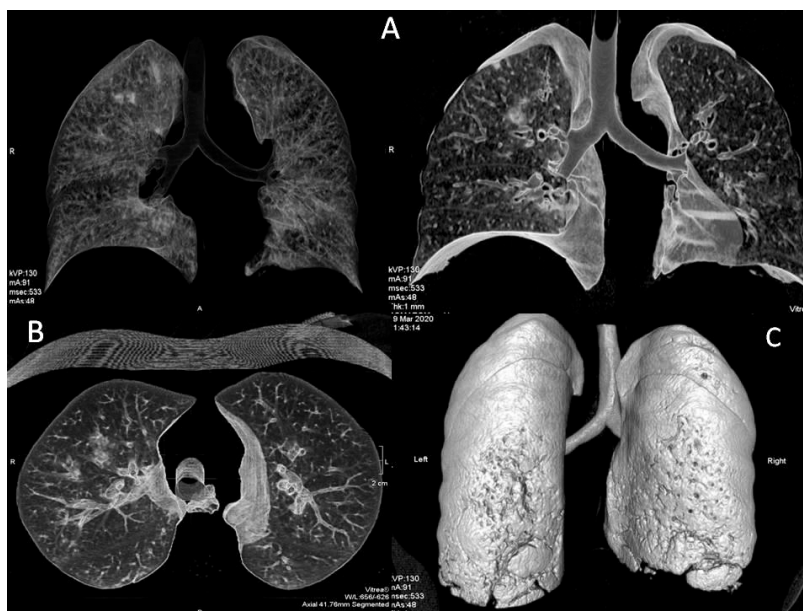


Рис. 3. Компьютерная томограмма с 3D-реконструкцией легких.

А — прямая проекция; В — поперечный срез; С — 3D-реконструкция. Остальные пояснения в тексте.

Fig. 3. CT scan with 3D reconstruction of the lungs.

A — in direct projection, B — crosssection, C — 3D reconstruction. Other explanations in the text.

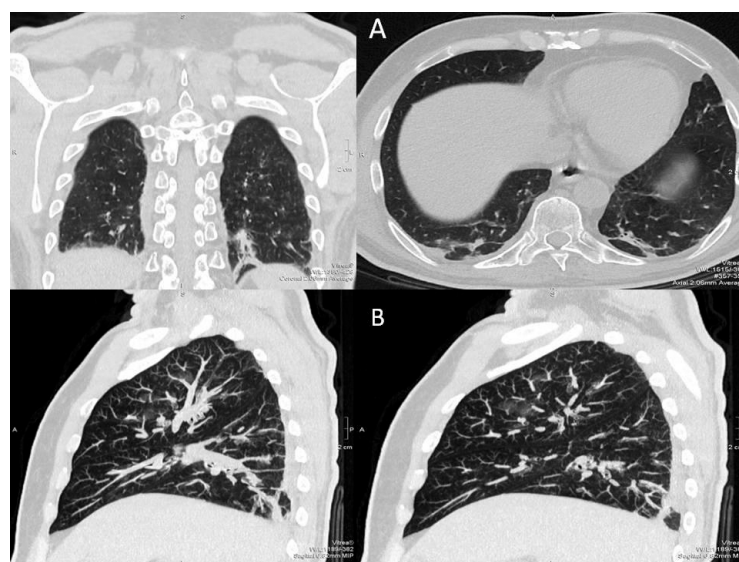


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких.

А — сканирование в прямой проекции и в поперечном разрезе; В — сканирование в боковой проекции). Остальные пояснения в тексте.

Fig. 2. CT scan of the lungs.

A — scan in direct projection and in transverse section, B — scan in lateral projection). Other explanations in the text.

щими параметрами: Min Vol — 25% (Psup ≈ 5 см вод. ст.); PEEP — 5 см вод. ст.; FiO₂ — 25%.

После установления указанных параметров активно наблюдали за пациентом в течение 40 мин. За этот период вентиляционный статус не ухудшился, и больной был успешно экстубирован. Дальнейшее лечение проводилось согласно листу назначений, и на 10-е сутки пациент был переведен в педиатрический стационар.

Обсуждение

В данном клиническом случае пациент с сахарным диабетом заболел вирусной пневмонией. Учитывая эпидемию COVID-19, неоднозначный результат теста на COVID-19, отрицательный экспресс-тест на вирус гриппа А+В, эту клиническую ситуацию мы расценили как коронавирусную пневмонию с необходимостью придерживаться повышенных мер безопасности. Вирусная пневмония имеет широкий спектр клинического течения — от бессимптомного носительства до тяжелого заболевания, приводящего к смерти [6–8]. Распространенным и тяжелым осложнением пневмонии COVID-19 является гипоксемическая дыхательная недостаточность, при которой требуется кислородная и вентиляционная терапия.

Приведенный случай служит доказательством того, что по данным компьютерной томограммы можно быстро и однозначно подтвердить диагноз, если на рентгенограмме нет четких признаков вирусной пневмонии. Все больше пациентов проходят компьютерную томографию при клиническом подозрении на пневмонию с нормальными или сомнительными рентгенологическими результатами [9–15]. В исследовании у 87 больных с фебрильной температурой и нейтропенией по данным компьютерной томографии было обнаружено поражение легких, которое определялось на рентгенограмме у 50% обследованных [16].

У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом нужно придерживаться консервативной тактики инфузионной терапии [17]. Следует избегать назначения кортикостероидов: исследования показали, что у больных с вирусом гриппа при назначении данных препаратов увеличивались смертность и вероятность развития больничной инфекции [18–20]. Однако последние работы указывают на то, что раннее введение дексаметазона может снизить общую смертность и продолжительность пребывания на искусственной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [21].

В нашем случае был вовремя диагностирован острый респираторный дистресс-синдром и выполнена ранняя интубация с переводом на искусственную вентиляцию легких. Одно из исследований показало, что среди больных с острым респираторным

дистресс-синдромом, нуждавшихся в интубации, более высокая выживаемость отмечена в случае ранней интубации, что подтверждено кривой Каплана–Мейера [22].

Механическая вентиляция иногда жизненно необходима для поддержания дыхания у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, но несоблюдение принципов протективной вентиляции может способствовать поражению легких и вести к травме легких, ассоциированной с установкой интубационной трубки [23]. Рекомендации по протективной вентиляции легких при остром респираторном дистресс-синдроме предусматривают следующие параметры:

- 1) дыхательный объем — 4–8 мл/кг;
- 2) частота дыханий ≤ 35/мин;
- 3) Р плато ≤ 30 см вод. ст.;
- 4) PEEP ≥ 5 см вод. ст. [24–27].

Адекватный дыхательный объем каждого пациента должен быть отрегулирован в соответствии с давлением плато, выбранного PEEP, торакоабдоминального комплайенса и дыхательных усилий [28]. Рекомендуется использовать driving pressure (Р плато — PEEP) ниже 12–15 см вод. ст., корректируя дыхательный объем и PEEP у пациентов, которые не дышат самостоятельно [29].

В нашем случае мы решили применить режим вентиляции ASV, так как в указанном режиме аппарат автоматически анализирует состояние легочной механики и основные параметры внешней вентиляции. На основании этих данных обеспечиваются поддержание заданного дыхательного минутного объема и вентиляция с помощью самых безопасных параметров [30, 31].

Отлучение от аппарата имеет большое значение при уходе за больными, находящимися на искусственной вентиляции легких [32]. ASV — режим вентиляции с замкнутым циклом, который используется как в режиме управления по давлению (pressure-controlled ventilation), так и в режиме поддержания давлением (pressure support ventilation), может применяться с целью отлучения при острой и хронической дыхательной недостаточности [33]. По данным литературы отлучение в режиме ASV имеет хорошие результаты [34]. Сокращение времени отлучения в указанном режиме в нашем конкретном случае могло быть обусловлено автоматизацией безопасной вентиляции, уменьшением количества манипуляций и затраченного времени на регулирование аппарата [35].

Заключение

В группе повышенного риска развития вирусной пневмонии находятся больные сахарным диабетом. Успешное лечение зависит от своевременной диагностики заболевания, при этом особое место отводится компьютерной томографии. При лечении таких

больных следует соблюдать законы консервативной инфузионной терапии. У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, которым необходима искусственная вентиляция легких, нужно придерживаться принципов протективной вентиляции.

В нашем случае мы применили режим ASV в течение всего времени вентиляции — от интубации к экс-

тубации. Отмечено, что применение протокольных алгоритмов отлучения от вентиляции позволяет сократить ее продолжительность. Наш клинический случай подтверждает, что ASV — это режим выбора у пациентов с вирусными пневмониями, так как обеспечивает протективную вентиляцию легких, быстрое отлучение и низкую частоту развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
2. Yang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.15857
3. Nazarchuk O.A., Dmytriiev D.V., Dmytriiev K.D., Nazarchuk H.H., Zaletskiy B.V. Characteristics of Infectious Complications in Critically Ill Patients. *J Wlad Lek* 2018; 71(9): 1784–1792.
4. Nahaichuk V.I., Nazarchuk O.A., Osadchuk N.I., Dmytriiev D.V., Nazarchuk H.H. The Analytical Prognosis of the Susceptibility to Aminoglycosides and Doxycycline in Acinetobacter Baumannii Isolated from Burns of Intensive Care Unit Patients. *J Wlad Lek* 2018; 71(3 pt 2): 705–709.
5. NIH NHLBI ARDS Clinical Network Mechanical Ventilation Protocol Summary. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf Ссылка активна на 13.08.2020
6. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
9. Kotloff R.M., Ahya V.N., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1): 22–48. DOI: 10.1164/rccm.200309-1322so
10. Demirkazik F.B., Akin A., Uzun O., Akpinar M.G., Ariyurek M.O. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14(2): 75–82.
11. Aquino S.L., Dunagan D.P., Chiles C., Haponik E.F. Herpes simplex virus 1 pneumonia: patterns on CT scans and conventional chest radiographs. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(5): 795–800. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004728-199809000-00024>
12. Gulati M., Kaur R., Jha V., Venkataramu N.K., Gupta D., Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol* 2000; 41(3): 237–241. DOI: 10.1080/028418500127345415
13. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18(1): 196–208. DOI: 10.1183/09031936.01.00213501
14. Franquet T., Müller N.L., Giménez A., Martínez S., Madrid M., Domingo P. Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(4): 461–468.
15. Logan P.M., Primack S.L., Staples C., Miller R.R., Müller N.L. Acute lung disease in the immunocompromised host: diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995; 108(5): 1283–1287.
16. Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G., Fischer B., Mildemberger P., Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5): 1347–1353.
17. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–377. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002255
18. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rhodes A., Moreno R.P., Silva E., Sprung C. et al. H1N1 Registry Contributors ESICM H1N1 Registry Contributors, Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1) v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011; 37: 272–283. DOI: 10.1007/s00134-010-2078-z
19. Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Lim W.S. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD010406. DOI: 10.1002/14651858.cd010406.pub3
20. Lansbury L.E., Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Shen Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: An updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020; 48: e98–e106. DOI: 10.1097/ccm.0000000000004093
21. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A. et al. Dexamethasone in ARDS network dexamethasone in ARDS network, Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5
22. Kangelaris K.N., Ware L.B., Wang C.Y., Yanz D.R., Zhuo H., Matthay A.M., Calfee S.C. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2016; 44(1): 120–129. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001359
23. Parker J.C., Hernandez L.A., Peevy K.J. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21: 131–143.
24. Petrucci N., De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(2): CD003844. DOI: 10.1002/14651858.cd003844.pub4
25. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308. DOI: 10.1056/nejm200005043421801
26. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308.

27. Briel M., Meade M., Mercat A., Brower R.G., Talmor D., Walter S.D. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865–873. DOI: 10.1001/jama.2010.218
28. Sulemanji D., Marchese A., Garbarini P., Wysocki M., Kacmarek R.M. Adaptive support ventilation: an appropriate mechanical ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiol* 2009; 111(4): 863–870. DOI: 10.1097/aln.0b013e3181b55f8f
29. Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S., Brochard L., Costa E.L., Schoenfeld D.A. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747–755. DOI: 10.1056/nejmsa1410639
30. Tassaux T., Dalmás E., Gratadour P., Jolliet P. Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: a preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support. *Crit Care Med* 2002; 30: 801–807. DOI: 10.1097/00003246-200204000-00014
31. Campbell R., Branson R., Johannigman J. Adaptive support ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7: 425–440.
32. Smyrniotis N.A., Connolly A., Wilson M.M., Curley F.J., French C.T., Heard S.O. et al. Effects of a multifaceted, multidisciplinary, hospital-wide quality improvement program on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2002; 30(2002): 1224–1230.
33. Scheinhorn D.J., Stearn-Hassenpflug M., Votto J.J., Chao D.C., Epstein S.K., Doig G.S. et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest* 2007; 131(1): 76–84. DOI: 10.1378/chest.06-1079
34. Sulzer C.F., Chiolerio R., Chassot P.G., Mueller X.M., Revelly J.P. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Anesthesiol* 2001; 95: 1339–1345. DOI: 10.1097/0000542-200112000-00010
35. MacIntyre N.R. Ventilator discontinuing process: evidence and guidelines. *Crit Care Med* 2008; 36: 329–330. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818476e6

Поступила: 17.07.20

Received on: 2020.07.17

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.

Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики

И.В. Никитина¹, И.М. Амелин², И.Ш. Махмудов², О.А. Крог-Йенсен^{1,3}, Е.А. Тумасян²,
А.А. Ленюшкина¹, А.В. Дегтярева^{1,3}, Д.Н. Дегтярев^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis

I.V. Nikitina¹, I.M. Amelin², I.Sh. Makhmudov², O.A. Krogh-Jensen^{1,3}, E.A. Tumasyan²,
A.A. Lenyushkina¹, A.V. Degtyareva^{1,3}, D.N. Degtyarev^{1,3}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Галактоземия — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма галактозы. У новорожденного ребенка на фоне вскармливания грудным молоком или адаптированной детской молочной смесью быстро развиваются клинические симптомы болезни, ассоциированные с накоплением галактозы и ее токсичных метаболитов в организме.

Для ранней диагностики галактоземии и профилактики угрожающих жизни осложнений в настоящее время проводится неонатальный скрининг. Однако заболевание может иметь кризовое течение со стремительным развитием, что требует мультидисциплинарного подхода в диагностике и выборе терапии. Необходима настороженность врачей в период ожидания результатов скрининга, особенно у недоношенных детей. В статье представлены современные данные литературы и приведено клиническое наблюдение недоношенного новорожденного с тяжелым течением классической формы галактоземии.

Ключевые слова: дети, недоношенные, галактоземия, неонатальный скрининг, галактоза, ОРИТН.

Для цитирования: Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш., Крог-Йенсен О.А., Тумасян Е.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 73–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82

Galactosemia is a hereditary disease characterized by impaired galactose metabolism. A newborn fed by breast milk or an adapted infant formula quickly develop clinical manifestations of the disease associated with accumulation of galactose and its toxic metabolites in the body. Neonatal screening is currently used for early diagnosis of galactosemia and prevention of life-threatening complications. However, this disease may have a crisis course with rapid progression of the symptoms, thus requiring a multidisciplinary approach in the diagnosis and therapy, as well as doctors' alertness while expecting for screening results in preterm babies. This article presents up-to-date literature data and clinical observation of the preterm newborn with a severe course of the classical galactosemia.

Key words: children, preterm baby, galactosemia, neonatal screening, galactose, intensive care unit.

For citation: Nikitina I.V., Amelin I.M., Makhmudov I.Sh., Krogh-Jensen O.A., Tumasyan E.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 73–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82

Галактоземия — генетически обусловленное заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов, при котором в организме накапливается избы-

ток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола). Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный [1].

© 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, доц. кафедры неонатологии НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1103-1908
e-mail: i_nikitina@oparina4.ru

Крог-Йенсен Ольга Александровна — к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НИИЦ АГП им. 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 НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-8929-2991

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии

Института неонатологии и педиатрии НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

Дегтярев Дмитрий Николаевич — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, зав. кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425
117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4

Амелин Иван Михайлович — студент VII курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4240-3161

Махмудов Илья Шамилович — студент VII курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0557-8835

Тумасян Елизавета Александровна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-5493-1685

В основе галактоземии I типа лежит дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛ-1-Ф-УТФ). Этот фермент принимает участие в превращении галактозы в глюкозу (рис. 1); его дефицит ведет к формированию характерного клинического симптомокомплекса.

Дефекты других ферментов — галактокиназы и уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы — лежат в основе галактоземии II и III типов соответственно (см. рис. 1). При этих заболеваниях, как и при галактоземии I типа, повышен уровень галактозы в крови, однако спектр клинических проявлений принципиально отличается. Единственным признаком галактокиназной недостаточности служит катаракта, тогда как другие органы и системы организма не страдают [2]. Безгалактозная диета не влияет на лечение и исход катаракты. Для эпимеразной недостаточности характерно бессимптомное течение, и ее выявление, как правило, осуществляется при неонатальном скрининге [3].

Распространенность галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1:20 тыс., при этом большинство случаев обусловлено мутациями в гене *GALT* [4]. В других странах мира заболевание встречается с частотой от 1:20 тыс. до 1:60 тыс. новорожденных, однако популя-

ционные данные могут широко варьировать в конкретных группах населения [5, 6].

Классическая галактоземия I типа развивается у пациентов с «тяжелыми» мутациями гена *GALT*, такими как делеция Q188R, K285N, Δ5,2 L195P и другими, находящимися в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. При этом активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в эритроцитах и печени у гомозигот составляет от 0 до 1% от нормы [7]. Выделяют также вариант Дуарте, при котором наблюдается невыраженное снижение активности фермента в эритроцитах до 25–50% от нормы, что, как правило, не имеет клинического значения и не требует лечения. Феномен Дуарте можно считать биохимическим, но не клиническим вариантом галактоземии [8]. Этот вариант распространен с частотой около 12% среди населения в целом.

В основе патогенеза галактоземии выделяют два основных механизма. Первый из них связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (аденозинтрифосфата, гуанозинтрифосфата, цитидинтрифосфата), а также угнетением ферментов глюконеогенеза и образования глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов [9, 10].

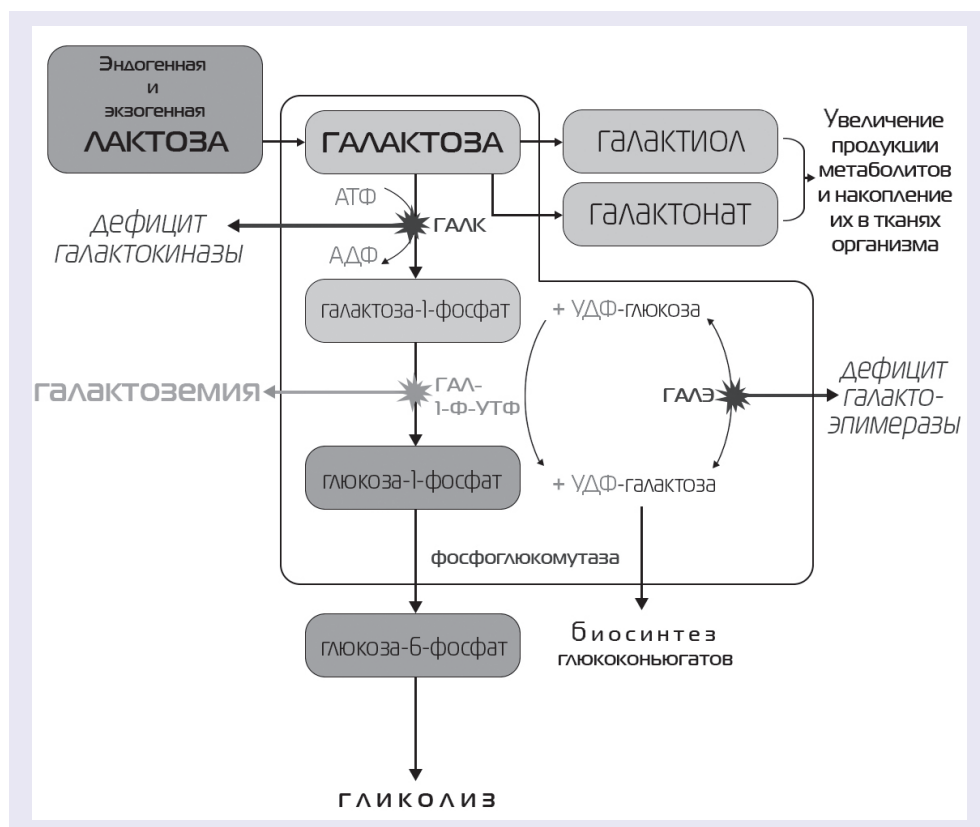


Рис. 1. Метаболизм галактозы при снижении активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛ-1-Ф-УТФ), галактокиназы (ГАЛК) и галактоэпимеразы (ГАЛЭ). УДФ — уридиндифосфат.

Fig. 1. Galactose metabolism with a decrease in the activity of galactose-1-phosphaturidyl transferase, galactokinase and galactoeptimerase.

Второй повреждающий фактор — синтез токсичных соединений, таких как галактитол, галактонат и галактонолактон. Галактитол обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты [11]. Кроме того, постепенно нарастающая концентрация галактитола в сыворотке крови в течение длительного времени может приводить к образованию глюкозы и способствовать развитию сахарного диабета. Другие метаболиты, синтезируемые из галактозо-1-фосфата, оказывают непосредственное гепато-, нейро- и нефротоксическое действие, а также вызывают гемолиз эритроцитов.

Основными органами-мишенями при галактоземии служат печень, ЦНС, почки, глаза и органы репродуктивной системы, в которых запускается каскад патологических реакций. Первые клинические проявления заболевания — срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела, гипогликемия и другие общие симптомы, принимающие стойкий характер и появляющиеся спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу [12]. Характерны также желтуха, смешанная гипербилирубинемия, увеличение размеров печени, темное окрашивание мочи и периодически возникающий ахоличный стул, появление биохимических маркеров холестаза, синдрома цитолиза и развитие печеночно-клеточной недостаточности. В большинстве случаев нарушение общего состояния больного ребенка и стойкая гипогликемия предшествуют появлению клинического симптомокомплекса, включающего поражение печени, ЦНС, органов зрения и мочевыделительной системы [13].

В печени галактоза и ее метаболиты накапливаются в гепатоцитах, повреждая их, что приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности. В первую очередь отмечается снижение факторов свертывания крови — I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, результатом чего могут быть кожный геморрагический синдром, гемартрозы [14]. Степень опасности возникновения кровотечений возрастает по мере снижения абсолютных значений факторов свертывания: многократно повышается риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта, внутрижелудочковых и паренхиматозных кровоизлияний. В результате нарушения синтеза альбумина формируется асцит. Характерно также снижение других маркеров, характеризующих синтетическую функцию печени: фибриногена, холинэстеразы, холестерина и других показателей. Снижается скорость утилизации токсичных веществ, в том числе детоксикации аммиака, что сопровождается гипераммониемией.

Галактоза и ее метаболиты легко проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в веществе головного мозга, вызывая развитие

отека мозга, внутричерепной гипертензии, образование зон перивентрикулярной лейкомаляции и атрофических изменений в мозжечке и коре головного мозга. При молниеносном течении заболевание, как правило, осложняется печеночной энцефалопатией [15]. Клинические проявления при галактоземии могут включать синдром угнетения функций ЦНС, повышение возбудимости, тремор, менингеальные симптомы [16]. Накопление галактозы и ее метаболитов вызывает цитотоксический эффект в клетках клубочкового и тубулярного эпителия почек, который усугубляется системным аномальным галактозилированием многочисленных клеточных гликопротеинов. Это приводит к нарушению функции почек: нарушаются процессы фильтрации, реабсорбции, развивается протеинурия и гематурия [17].

Весьма грозным осложнением галактоземии I типа может стать сепсис, частота развития которого у пациентов составляет от 10 до 50%. Наиболее частым возбудителем септического процесса служат *Escherichia coli*, однако в роли «причинных» могут выступать и другие микроорганизмы (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*). Данное осложнение связывают с двумя факторами: 1) галактоза служит питательной средой для роста патогенной флоры; 2) в ходе заболевания происходит ингибирование галактозой бактерицидной и фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов кишечной стенки вследствие нарушения клеточного высвобождения супероксид-ионов [18–20].

У пациентов с галактоземией в 38–66% случаев формируется катаракта [19], возникающая в результате неферментативного гликозилирования белка кристаллина, входящего в состав кортикальных волокон хрусталика. Это ведет к нарушению осмотического давления внутри хрусталика и проявляется его гидропической дегенерацией. Катаракта при галактоземии имеет форму «масляного пятна» [21], что является отличительным признаком.

Ориентировочным тестом при подозрении на галактоземию служит повышение уровня галактозы в сыворотке крови и редуцирующих веществ в моче. Диагностика основывается на определении низкого уровня фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в крови и результатах тестирования гена *GALT*. Так как активность фермента определяют в эритроцитах, нецелесообразно выполнение исследования в течение как минимум 1 мес после переливания эритроцитарной массы [22].

Основной патогенетический метод лечения галактоземии — диета с полным исключением галактозы и лактозы. Из рациона пациента исключают все виды молока, молочные продукты, а также продукты, в которые оно может добавляться. Исключаются продукты растительного происхождения, содержащие галактозиды и продукты животного происхождения, содержащие нуклеопротеины, так как они могут служить потенциальными источниками галактозы.

Для кормления используют специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина [23].

Своевременное начало диетотерапии приводит к полному клиническому выздоровлению. Контроль за эффективностью лечебного питания целесообразно проводить путем периодического определения уровня галактозы в крови. Примерные сроки введения прикорма у детей с галактоземией практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Рекомендуется ежегодная оценка получения кальция и витамина D путем измерения уровня 25-гидроксиколекальциферола в крови. Дотация кальция и витамина D должны производиться в соответствии с возрастными потребностями [23]. Детям школьного возраста рекомендуется проведение рентгеноденситометрии скелета 1 раз в 2 года с целью выявления признаков остеопороза. На амбулаторно-поликлиническом этапе целесообразно регулярное наблюдение ребенка у педиатра, невропатолога, окулиста, генетика, психолога, логопеда. На первом году жизни необходимо определение уровня галактозы не реже 1 раза в 3 мес, затем — не реже 1 раза в год. Этот показатель не должен превышать 4 мг/дл, однако незначительное его повышение в течение первых месяцев жизни считается допустимым. Ежегодно детям следует проходить углубленную диспансеризацию в рамках дневного стационара с осуществлением контроля функции печени (биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование — УЗИ органов брюшной полости), показателей фосфорно-кальциевого обмена, осмотром офтальмолога; при необходимости проводят дополнительные исследования (компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), реабилитационные мероприятия.

Каждый ребенок с галактоземией должен быть консультирован неврологом для выявления задержки психомоторного и речевого развития в возрасте 7–12 мес, 2, 3 и 5 лет. Девочкам с 12-летнего возраста рекомендуется УЗИ органов малого таза один раз в год для оценки состояния яичников и соответствия их размеров возрастным нормам. При выявлении первичной аменореи необходимо наблюдение гинеколога и эндокринолога с целью решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии с 15-летнего возраста [24].

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 неонатальный скрининг на галактоземию был введен в Москве в 2006 г. (и в дальнейшем внедрен в практику по всей России) [25]. Решение вопроса о разработке раннего массового скрининга на это заболевание у новорожденных остро стояло перед медицинским сообществом ввиду того, что задержка диагностики и несвоевременный старт терапии приводили либо к летальному исходу, либо к необратимым последствиям для роста и развития ребенка.

Взятие образца крови для исследования (капиллярная кровь из пятки новорожденного на тест-бланк) производится через 3 ч после кормления на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки недоношенным детям. Тест-бланк высушивают в течение 2 ч и в специальной упаковке в соответствии с температурным режимом отправляют в скрининговую лабораторию. Уровень галактозы определяют флуорометрическим методом. Сроки выполнения анализа составляют, как правило, 48 ч. Если ребенок был выписан из родильного дома ранее 4 сут жизни, кровь берут на дому или в поликлинике по месту жительства.

Однако, несмотря на быстрое получение результатов неонатального скрининга, течение галактоземии может иметь раннюю манифестацию или приобретать злокачественный характер; кроме того, у недоношенных новорожденных клиническая симптоматика на начальном этапе весьма неспецифична. Следовательно, в части клинических случаев своевременная диагностика заболевания может представлять значительные трудности [26].

Клинический случай. Недоношенный мальчик родился у женщины 38 лет, имеющей отягощенный соматический (хронический гастрит, ретикулярный варикоз, мультигенная тромбофилия низкого риска) и акушерско-гинекологический анамнез (коагуляция очагов эндометриоза, миома матки малых размеров, децидуальный полип; вторичное бесплодие в течение 2 лет). Данная беременность вторая, первая закончилась преждевременными оперативными родами на 33-й неделе гестации — дихориальная диамниотическая двойня в результате экстракорпорального оплодотворения, дети в настоящий момент здоровы. Данная беременность наступила самопроизвольно и протекала осложненно на всем протяжении. В I и II триместре беременности женщина дважды находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания. Получала гемостатическую, гормональную, магниезиальную терапию.

Роды преждевременные на 33-й неделе гестации. Ребенок родился массой тела 2270 г, длиной 43 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. В родильном блоке проведение реанимационных мероприятий не потребовалось.

Тяжесть состояния ребенка после рождения была обусловлена развитием дыхательных нарушений и недоношенностью, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводилась респираторная терапия в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (НСПАР — nasal continuous positive airway pressure) в течение 10 ч. Вскармливание начато с 6-го часа жизни нативным молоком в сочетании с молочной смесью для недоношенных «Пренан» с постепенным расширением до полного объема (160 мл/кг/сут) к 5-м суткам жизни. Симпто-

мов непереносимости энтеральной нагрузки выявлено не было. Проведение частичного парентерального питания потребовалось только в первые сутки жизни. По результатам первичного клинико-лабораторного обследования данных, подтверждающих инфекционную патологию, получено не было. Плановое биохимическое исследование крови на 3-и сутки жизни (определение уровня билирубина, глюкозы, электролитов) не выявило отклонений от возрастной нормы. Ребенку был выставлен диагноз: транзиторное тахипноэ новорожденного. Недоношенность 33 нед. Отмечался однократный эпизод неглубокого апноэ с самостоятельным быстрым восстановлением. С целью профилактики апноэ в течение 6 ч проводилась респираторная терапия через высокопоточные назальные канюли потоком 4 л/мин без дополнительной дотации кислорода. По данным УЗИ головного мозга, внутренних органов, сердца патологии не выявлено.

В возрасте 6 сут жизни, учитывая положительную динамику в клиническом состоянии ребенка, регресс дыхательных нарушений, стабильную гемодинамику, для дальнейшего лечения и выхаживания ребенок был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных. На 11-е сутки жизни была отмечена отрицательная динамика клинического состояния ребенка за счет нарастания синдрома угнетения ЦНС, возникновения мелены, повышения температуры тела до 38°C. Ребенок был переведен в ОРИТН. Застойное содержимое в желудке, снижение перистальтики кишечника было отмечено через несколько часов после появления мелены. При лабораторно-инструментальном исследовании выявлено течение некротизирующего энтероколита стадии 2А. В посевах отделяемого из зева и ануса отмечался рост *Enterococcus faecalis* 10⁶. Бактериологическое исследование крови для оценки стерильности роста микрофлоры не выявило.

При осмотре обращали внимание иктеричность кожных покровов, умеренное увеличение печени. В связи с кишечным кровотечением и признаками некротизирующего энтероколита начата энтеральная пауза, антибактериальная терапия двумя препаратами (ванкомицин + цефоперазон/сульбактам), антигеморрагическая терапия (трансфузия свежезамороженной плазмы, менадион натрия бисульфит 1% 0,1 мг/кг, этамзилат 40 мг/кг/сут). Дифференциальный диагноз проводился с поздней формой геморрагической болезни новорожденных, неонатальной пневмонией, поздним неонатальным сепсисом.

В этот же день были получены результаты неонатального скрининга, который зарегистрировал подъем уровня галактозы до 123 мг/дл (при норме до 7 мг/дл), что позволило предположить галактоземию.

По данным биохимического анализа крови и гемостазиограммы выявлены признаки печеночно-клеточной недостаточности: снижение уровня альбумина, холинэстеразы, фибриногена, протром-

бинового индекса, удлинение международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровней протеина С и антитромбина III, повышение уровня щелочной фосфатазы, прямой фракции билирубина. В клиническом анализе крови данных в пользу воспалительного процесса получено не было. На рентгенограмме органов грудной клетки без патологических изменений. Установлено повышение показателей прокальцитонинового теста, уровень С-реактивного белка оставался в пределах нормы.

На 12-е сутки жизни состояние ребенка продолжало ухудшаться, участились эпизоды гипертермии до 38 °С, прогрессировал геморрагический синдром (манифестировало желудочное кровотечение, подкожные кровоизлияния на бедре и мошонке. Развилась анемия смешанного характера за счет гемолиза вследствие токсического действия галактозы и ее метаболитов в сочетании с постгеморрагической анемией. Появились симптомы полиорганной недостаточности, в связи с развитием дыхательной недостаточности на фоне прогрессирующей гемической гипоксии ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с дополнительной подачей кислорода, FiO₂=0,25. Развилась артериальная гипотония, что потребовало назначения массивной кардиотонической терапии. Вследствие острого повреждения почек критически снизился диурез, появились макрогематурия и признаки общего отека синдрома. С целью коррекции анемии была начата трансфузия эритроцитарной массы, однако в полном объеме провести ее не удалось из-за развития острого повреждения почек.

В неврологическом статусе также отмечалась отрицательная динамика: появились эпизоды возбуждения, болезненная реакция на осмотр, сомнительные менингеальные знаки, слабopоложительный симптом ригидности затылочных мышц — нельзя было исключить развитие менингита. По результатам мониторинга функций мозга данных в пользу судорожного синдрома получено не было.

В гемостазиограмме отмечалось прогрессирование признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) — прогрессивное увеличение уровня D-димеров, нулевые уровни активности протеина С и антитромбина III. При офтальмологическом исследовании у ребенка была выявлена катаракта.

Учитывая крайнюю нестабильность состояния пациента и характерный симптомокомплекс галактоземии (некротический энтероколит, печеночно-клеточная недостаточность, нарушение канальцевой функции почек, гемодинамические расстройства, угнетение функции нервной системы, гемолитическая анемия, катаракта), при которой симптомы менингизма могут быть проявлением токсической энцефа-

лопатии, от проведения люмбальной пункции было решено воздержаться, были назначены антибактериальные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (карбапенем + гликопептид). С целью дотации факторов свертывания крови в терапию были включен криопреципитат (содержит фактор свертывания VIII и фибриноген), коррекцию дефицита противосвертывающих факторов было решено проводить препаратом октаплекс (содержит II, VII, IX, X факторы свертываемости крови, протеин С, протеин S) на фоне трансфузии свежзамороженной плазмы (также содержит протеин С), при недостаточном эффекте добавить антитромбин III.

На 13-е сутки жизни у ребенка продолжалось прогрессирование геморрагического синдрома: увеличилось количество и площадь кровоизлияний в кожу, при проведении нейросонографии (НСГ) обнаружено двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Появились участки нарушения микроциркуляции на внутренней поверхности голеностопного сустава, на мошонке и внутренней поверхности левого голеностопного сустава (рис. 2).

В клиническом анализе крови выявлена тромбоцитопения ($59 \cdot 10^9/\text{л}$), начата трансфузия тромбоконцентрата с положительным клинико-лабораторным эффектом (уровень тромбоцитов через 48 ч составил $108 \cdot 10^9/\text{л}$, внутрижелудочковое кровоизлияние без прогрессирования). Контроль гемостазиограммы в динамике (рис. 3) показал прогрессирование ДВС-синдрома (прогрессивное увеличение уровня D-димеров на фоне тенденции к повышению концентрации фибриногена и восстановлению уровней протеина С и антитромбина III). С целью коррекции II, VII, IX и X факторов свертывания крови, а также дотации протеина С и протеина S был повторно введен октаплекс.

Одновременно с посиндромной терапией было продолжено обследование пациента: выявлена критически низкая активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в крови — менее 1% от нормы (0,23 ед. на 1 г Нб).

Активность фермента у матери новорожденного также определялась сниженной до 31% от нормы и составляла 2,76 ед. на 1 г Нб. При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлена мутация в гене *GALT* в гомозиготном состоянии. Диагноз галактоземии I типа полностью подтвержден.

На 14-е сутки жизни была отмечена тенденция к стабилизации состояния ребенка, нормализовались гемодинамические показатели, при контрольной НСГ внутрижелудочковое кровоизлияние без признаков прогрессирования, новых очагов нарушения микроциркуляции выявлено не было. Однако сохранялось значительное повышение уровня прокальцитонина с максимальным подъемом до 5,14 нг/мл. На 16-е сутки жизни на фоне микрогематурии по данным гемостазиограммы сохранялись выраженные явления ДВС-синдрома (снижение уровня фибриногена, повышение уровня D-димеров до 17 600 нг/мл, при восстановившемся уровне протеина С и антитромбина III), ребенку была проведена трансфузия пятой дозы свежзамороженной плазмы. В дальнейшем проявления геморрагического синдрома купировались.

В возрасте 17 сут жизни состояние значительно улучшилось. Геморрагический синдром начал регрессировать, с целью коррекции микротромботических нарушений начата терапия гепарином натрия в дозе 240 ед/кг/сут под контролем анти-Ха активности с постепенным переходом на лечение низкомолекулярным гепарином (клексан) из расчета 2 мг/кг/сут, который ребенок получал в течение 16 дней. Артериальное давление, суточный диурез и температура тела нормализовались. По данным доплерометрии, восстановился кровоток в сосудах головного мозга. Тем не менее на фоне положительной клинической динамики стали более выраженными явления общего отеочного синдрома: отмечались плотные отеки подкожной жировой клетчатки, асцит. Механизм развития отеков обусловлен угнетением синтетической функции печени в сочетании

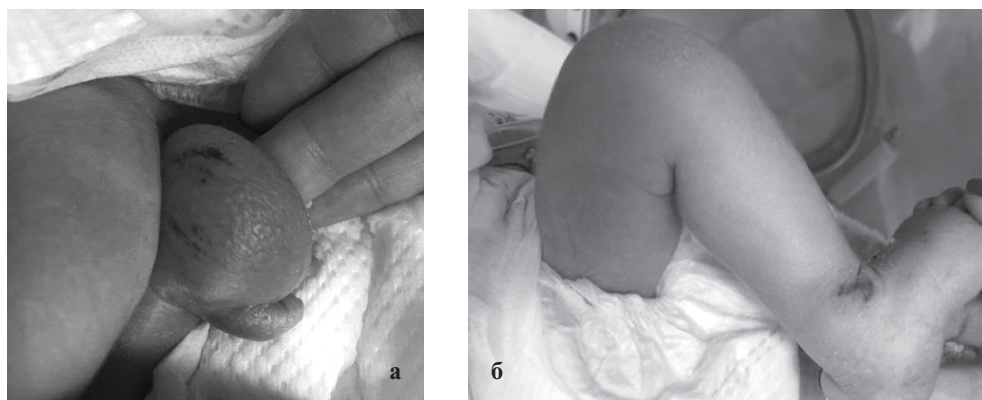


Рис. 2. Подкожные кровоизлияния и участки нарушения микроциркуляции на поверхности мошонки (а) и левого голеностопного сустава (б) у новорожденного с галактоземией.

Fig. 2. Subcutaneous hemorrhage and areas of microcirculation disorder on the surface of the scrotum (a) and on the surface of the left ankle joint (b) in the newborn with galactosemia.

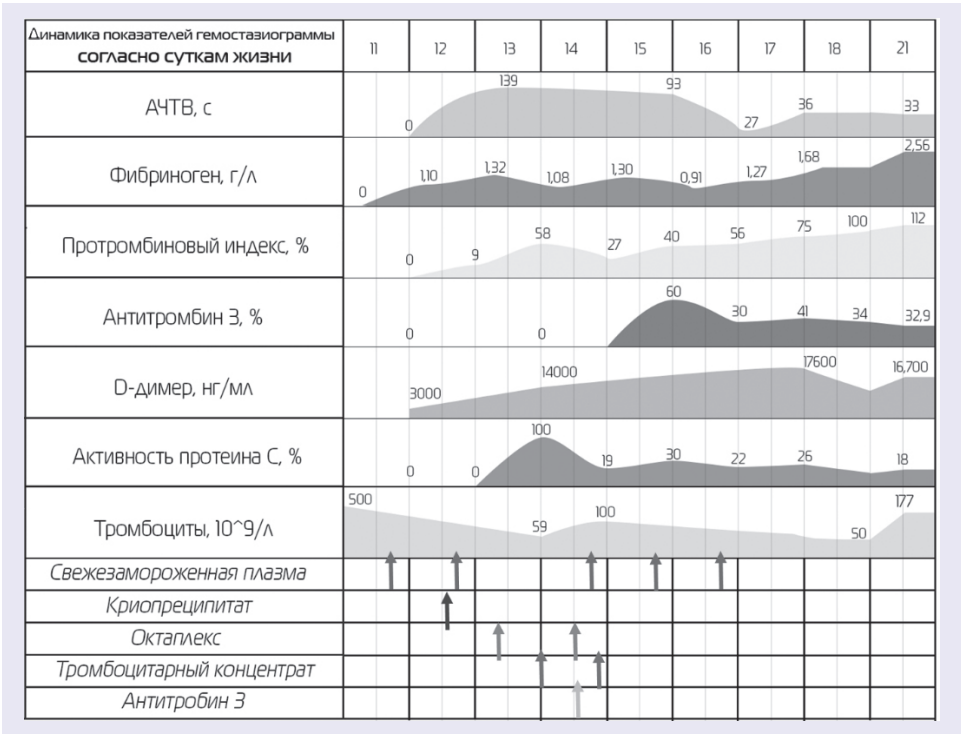


Рис. 3. Динамика показателей системы гемостаза у новорожденного с галактоземией на фоне комплексной терапии.
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
Fig. 3. Dynamics of indices of the hemostatic system against the background of the complex therapy in the newborn with galactosemia.

с острым повреждением почек и олигурией. Формирование гипоальбуминемии привело к снижению онкотического давления крови и сопровождалось переходом жидкости в межклеточное пространство через поврежденные метаболитами галактозы гликокаликс мембран капилляров (рис. 4).
На 18-е сутки жизни на фоне комплексной терапии и энтеральной паузы состояние ребенка с отчетливой положительной динамикой в виде стабилизации клинического состояния и постепенного купирования проявлений печеночно-клеточной недостаточности. В биохимическом анализе крови значительно снизились уровень билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, восстановились уровни холестеринэстеразы, триглицеридов, холестерина. На 18-е сутки жизни, по прошествии 8 дней с момента начала энтеральной паузы, в отсутствие вздутия живота, патологического отделяемого из желудка, признаков активного воспаления кишечной стенки по данным УЗИ было возобновлено энтеральное питание через зонд смесью без галактозы и лактозы, на основе соевого белка «Нутрилак Соя» в трофическом объеме (10 мл/кг/сут) с последующим его постепенным расширением. По завершении энтеральной паузы был произведен контроль уровня общей галактозы, который составил 22,8 мг/дл.
На 20-е сутки у мальчика было отмечено повышение уровня церебральной и двигательной активности,

восстановилось регулярное самостоятельное дыхание, были снижены параметры проводимой ИВЛ, в дальнейшем ребенок был экстубирован и переведен на неинвазивную ИВЛ. С 23-х суток жизни признаки дыхательной недостаточности регрессировали, респираторная терапия была прекращена. При УЗИ головного мозга отмечена положительная динамика в виде восстановления уровня эхогенности перивент-

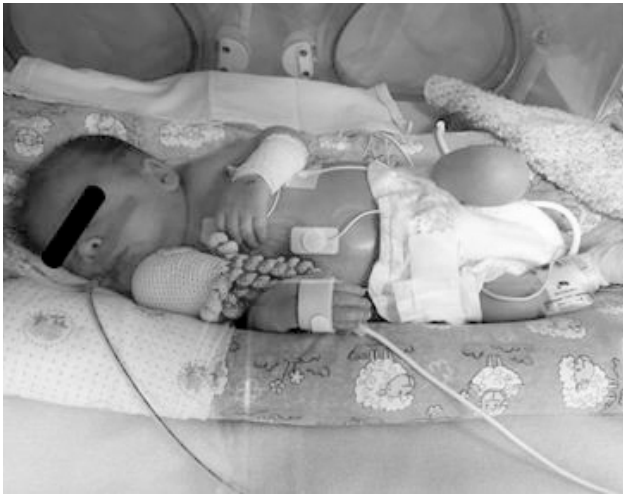


Рис. 4. Проявления общего отеочного синдрома у новорожденного с галактоземией на 17-е сутки жизни.
Fig. 4. Manifestations of the general edematous syndrome in the newborn 17 days of life with galactosemia.

трикулярных зон и частичного регресса внутрижелудочкового кровоизлияния. Повторный контроль уровня общей галактозы на 24-е сутки жизни показал нормализацию ее уровня до 2,41 нг/дл. Динамика клинических симптомов у недоношенного ребенка с течением галактоземии I типа на фоне лечения приведена на рис. 5.

На 41-е сутки жизни ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. В настоящее время продолжено катamnестическое наблюдение: отмечается регресс внутрижелудочкового кровоизлияния, нормативные показатели кровотока по артериям головного мозга, нервно-психическое развитие и прибавка в массе тела согласно возрастным нормам. Явления печеночно-клеточной недостаточности купировались. Продолжено вскармливание смесью на основе изолята соевого белка.

К моменту написания статьи катamnез составил 5 мес, общее состояние ребенка удовлетворительное, функциональное состояние печени, почек, желудочно-кишечного тракта в пределах нормы, физическое развитие среднее, гармоничное, соответствует паспортному возрасту, в неврологическом статусе отмечается синдром мышечной дистонии. Продолжается наблюдение офтальмологом по поводу катаракты.

Обсуждение

Галактоземия – редкое наследственное заболевание, при котором сроки появления и выраженность первых клинических признаков могут значительно варьировать (от первых дней после рождения до нескольких месяцев) [1, 27]. С внедрением скрининга в Российской Федерации появилась возможность постановки диагноза еще до момента появления первых признаков заболевания. Вместе с тем

у недоношенных детей скрининг проводится в более поздние сроки, что в совокупности с неспецифическим характером начальных проявлений может привести к поздней диагностике заболевания [28]. В рассмотренном нами клиническом случае ребенок родился недоношенным и получал энтеральное питание, преимущественно смесью для недоношенных детей с пониженным содержанием лактозы и галактозы. Доля материнского молока в первые несколько суток жизни была сравнительно невелика ввиду оперативного родоразрешения и нахождения ребенка в ОРИТН. Проведение энтерального питания субстратом с пониженным содержанием лактозы, вероятно, могло стать причиной более позднего дебюта болезни. Ухудшение состояния ребенка было отмечено на 11-е сутки жизни с манифестации неспецифических симптомов. При этом обращала внимание диссоциация ультразвуковой и рентгенологической картины с клиническими проявлениями некротизирующего энтероколита: вздутие живота, патологическое остаточное содержимое в желудке, ослабление перистальтики появились только через несколько часов после развития кишечного кровотечения. Одновременно был получен результат неонатального скрининга, что позволило предположить галактоземию. Анализируя особенности течения болезни у данного ребенка, следует также отметить появление менингеальных знаков в начале заболевания, что на фоне гипертермии не позволяло исключить тяжелое инфекционное поражение ЦНС. Однако данная симптоматика достаточно характерна и для кризового течения галактоземии I типа [23, 28].

Заключение

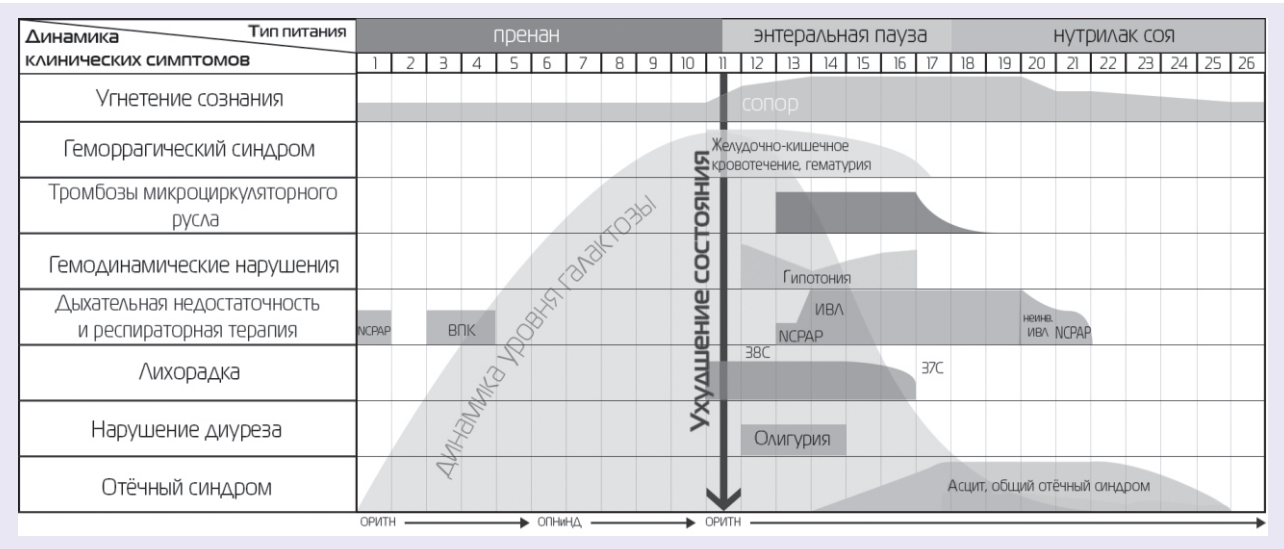


Рис. 5. Динамика клинических симптомов у недоношенного ребенка с галактоземией на фоне комплексной терапии. NCPAP – Nasal continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли); ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВПК – высокопоточные канюли.

Fig. 5. Dynamics of clinical symptoms in the premature baby with galactosemia against the background of complex therapy.

Рассмотренный нами клинический случай галактоземии I типа у недоношенного ребенка демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания, которые могут скрываться под маской других патологических состояний, весьма часто встречающихся в неонатальном периоде, таких как поздний неонатальный сепсис или геморрагическая болезнь новорожденных. Однако диссоциация клинических симптомов и тщательный хронологический анализ их возникновения, наряду с характерными изменениями биохимических показателей крови и получением результатов неонатального скрининга, позволили быстро поставить пациенту правильный диагноз. В дальнейшем диагноз галактоземии I типа был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования.

Своевременный перевод в ОРИТН, отмена энтерального питания, содержащего галактозу и лактозу, а также назначение комплексной посиндромной терапии, направленной на коррекцию гемодинамических, респираторных нарушений, проявлений ДВС-синдрома, дали возможность стабилизировать состояние недоношенного ребенка и избежать необратимого повреждения органов и систем. Под-

бор энтерального питания был проведен в соответствии с общепринятой стратегией диетотерапии пациентов, страдающих галактоземией. В настоящее время продолжается дальнейшее амбулаторное наблюдение ребенка в отделе педиатрии нашего центра с участием педиатра, невролога и офтальмолога.

Таким образом, проведение комплекса скрининговых мероприятий позволяет врачу своевременно поставить диагноз галактоземии и назначить соответствующее лечение. Отсроченное начало терапии повышает вероятность летального исхода у детей с тяжелой формой заболевания вследствие стремительно нарастающих проявлений полиорганной недостаточности. Своевременно начатая диетотерапия улучшает качество жизни пациентов и их отдаленный прогноз. Необходим мультидисциплинарный подход в решении вопроса о подборе терапии, так как при стремительном течении галактоземии затрагиваются все органы и системы с возможностью развития тяжелых осложнений. Своевременная диагностика и комплексное лечение позволяют избежать инвалидизирующих осложнений и обеспечить благоприятный прогноз в плане физического и психомоторного развития ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Галактоземия у детей: клинические рекомендации, протоколы лечения [Electronic resource]. URL: <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Galaktozemiya-u-detei.html> (Ссылка активна на: 03.03.2020.) [Galactosemia in children: clinical guidelines, treatment protocols [Electronic resource]. <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Galaktozemiya-u-detei.html> (The link is active on: 03.03.2020.) (in Russ.)].
2. Bzdach V., Tomcikova D., Gerinec A., Behulova D. Cataract and early nystagmus due to galactokinase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(5): 749–750. DOI: 10.1007/s10545-017-0040-8
3. Galactokinase Deficiency disease: Malacards – Research Articles, Drugs, Genes, Clinical Trials [Electronic resource]. https://www.malacards.org/card/galactokinase_deficiency (The link is active on: 22.02.2020).
4. Taylor Fischer S., Frederick A.B., Tran V., Li S., Jones D.P., Fridovich-Keil J.L. Metabolic perturbations in classic galactosemia beyond the Leloir pathway: Insights from an untargeted metabolomic study. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 254–263. DOI: 10.1002/jimd.12007
5. Berry G.T., Elsas L.J. Introduction to the Maastricht workshop: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(2): 249–255. DOI: 10.1007/s10545-010-9232-1
6. Grama A., Blaga L., Nicolescu A., Deleanu C., Militaru M., Căinap S.S. et al. Novel Mutation in GALT Gene in Galactosemia Patient with Group B Streptococcus Meningitis and Acute Liver Failure. *Medicina* 2019; 55(4): 91. DOI: 10.3390/medicina55040091
7. Demirbas D., Huang X., Daesety V., Feenstra S., Haskovic M., Qi W. et al. The ability of an LC-MS/MS-based erythrocyte GALT enzyme assay to predict the phenotype in subjects with GALT deficiency. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4): 368–376. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.01.016
8. Fridovich-Keil J.L., Gambello M.J., Singh R.H., Sharer J.D. Duarte Variant Galactosemia. In: GeneReviews®. Adam M.P. et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014 [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/> (The link is active on: 25.05.2020.)
9. Berry G.T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: GeneReviews®. Adam M.P. et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2017 [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/> (The link is active on: 25.05.2020.)
10. Tang M., Odejinmi S.I., Vankayalapati H., Wierenga K.J., Lai K. Innovative Therapy for Classic Galactosemia – Tale of Two HTS. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1): 44–55. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.028
11. Chhapan R.J., Yerramneni R., Ramappa M. Diagnosing the oil drop: A case report and review of the literature. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(10): 1705–1706. DOI: 10.4103/ijo.ijo_2022_18
12. Reference G.H. Galactosemia site [Electronic resource]. Genetics Home Reference. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosemia> (The link is active on: 22.02.2020.)
13. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Нароган М.В. Желтухи новорожденных. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 192. [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Narogan M.V. Jaundice of newborn. Moscow, GEOTAR-Media, 2018; 192 (in Russ.)]
14. Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T., Yigit S., Hismi B. A Rare Galactosemia Complication: Vitreous Hemorrhage. *JIMD Reports* 2011; 5: 89–93. DOI: 10.1007/8904_2011_103
15. Hegarty R., Hadzic N., Gissen P., Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 2015; 174(10): 1387–1392. DOI: 10.1007/s00431-015-2540-6

16. Welsink-Karssies M.M., Oostrom K.J., Hermans M.E., Hol-lak C.E.M., Janssen M.C.H., Langendonk J.G. et al. Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 42–54. DOI: 10.1186/s13023-019-1277-0
17. Kotb M.A., Mansour L., Shamma R.A. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med* 2019; 12: 193–205. DOI: 10.2147/IJGM.S180706
18. Levy H.L., Sepe S.J., Shih V.E., Vawter G.F., Klein J.O. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N Engl J Med* 1977; 297(15): 823–825.
19. Rathi N., Rathi A. Galactosemia Presenting as Recurrent Sepsis. *J Trop Pediatr* 2011; 57(6): 487–489. DOI: 10.1093/tropej/fmr018
20. Barr P.H. Association of *Escherichia coli* sepsis and galactosemia in neonates. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5(1): 89–91.
21. Medsinghe A., Nischal K.K. Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 77–90. DOI: 10.2147/OPHTH.S59009
22. Coelho A.I., Rubio-Gozalbo M.E., Vicente J.B., Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(3): 325–342. DOI: 10.1007/s10545-017-0029-3
23. Welling L., Bernstein L.E., Berry G.T., Burlina A.B., Eyskens F., Gautschi M. et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(2): 171–176. DOI: 10.1007/s10545-016-9990-5
24. Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B., Sanders R.D., Land J.A., Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(2): 357–366. DOI: 10.1007/s10545-010-9221-4
25. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (вместе с Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания) [Electronic resource]. <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdravsotsrazvitiya/n-185-70165> (Ссылка активна на: 03.03.2020.) [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation 22.03.2006 N185 About a mass examination of newborn children for hereditary diseases (together with the Regulation on the organization of a mass examination of newborn children for hereditary diseases, Recommendations on the taking of blood samples during the mass examination of newborn children for hereditary diseases) [Electronic resource]. URL: <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdravsotsrazvitiya/n-185-70165> (The link is active on: 03.03.2020.) (in Russ.)].
26. Lak R., Yazdizadeh B., Davari M., Nouhi M., Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012272. DOI: 10.1002/14651858.CD012272.pub2
27. Rubio-Gozalbo M.E., Haskovic M., Bosch A.M., Burnyte B., Coelho A.I., Cassiman D. et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 86. DOI: 10.1186/s13023-019-1047-z
28. Özgün N., Celik M., Akdeniz O., Ozbek M.N., Bulbul A., An-lar B. Early neurological complications in children with classical galactosemia and p.gln188arg mutation. *Int J Dev Neu-rosci* 2019; 78: 92–97. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2019.07.004

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.

Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама

И.А. Сойнов¹, Д.А. Дульцева², А.В. Лейкехман¹, А.Н. Архипов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram syndrome

I.A. Soyнов¹, D.A. Dultceva², A.V. Leykekhman¹, A.N. Arkhipov¹

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Синдром Холта–Орама — редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией верхней конечности, врожденными пороками сердца и/или нарушениями проводимости. Заболевание обусловлено мутациями гена *Tbox5* (локализация 12q24.21), которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Типичными врожденными аномалиями являются дефекты перегородки сердца и изолированная гипоплазия тенара. Представлен клинический случай девочки 7 мес с семейным анамнезом синдрома Холта–Орама: отсутствие I пястной кости левой кисти и множественными пороками развития сердца (дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра, стенозом аортального клапана). Подробно рассмотрена клиническая диагностика синдрома Холта–Орама, представлен анализ родословной и результаты генетического тестирования ребенка и ближайших родственников.

Ключевые слова: дети, синдром Холта–Орама, дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз аортального клапана, гипоплазия большого пальца левой кисти, ген *Tbox5*, оперативное лечение.

Для цитирования: Сойнов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В., Архипов А.Н. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 83–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

Holt–Oram syndrome is a rare genetic disease characterized by an abnormality of the upper limb, congenital heart disease and / or conduction abnormalities. The disease is caused by the mutations in the *Tbox5* gene (allocation 12q24.21), inherited in an autosomal dominant manner. Heart septal defects and isolated thenar hypoplasia are typical congenital malformations. The article describes a clinical case of a 7-month-old girl with a family history of Holt–Oram syndrome: the absence of the first metacarpal bone of the left hand and multiple heart defects (atrial septal defect, multiple defects of the ventricular septum of the Swiss cheese type, aortic valve stenosis). The authors present a detailed clinical diagnosis of Holt–Oram syndrome, as well as genetic analysis and genetic testing of the child and immediate relatives.

Key words: children, Holt–Oram syndrome, atrial septal defect, multiple ventricular septal defects, aortic valve stenosis, left thumb hypoplasia, *TBOX5* gene, surgical treatment.

For citation: Soyнов I.A., Dultceva D.A., Leykekhman A.V., Arkhipov A.N. Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 83–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

Синдром Холта–Орама (Holt–Oram), или синдром сердце–рука, встречается с частотой 1 на 100 тыс. человек и характеризуется морфологическими аномалиями верхних конечностей

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сойнов Илья Александрович — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0003-3691-2848 e-mail: i_soynov@mail.ru

Лейкехман Анастасия Владиславовна — врач-кардиолог кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0001-9108-7153

Архипов Алексей Николаевич — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0003-3234-5436

630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

Дульцева Дарья Анатольевна — врач-ординатор кафедры медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7187-2426

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

и врожденными пороками сердца [1, 2]. Синдром Холта–Орама — наследственное заболевание, развивающееся вследствие мутации в гене *TBX5*, наследуемой по аутосомно-доминантному типу [1]. Ген локализован на длинном плече хромосомы 12, в регионе 12q24.21 [3]. Большинство случаев синдрома — результат вновь возникшей мутации у пациентов без семейного анамнеза заболевания [1]. Типичными врожденными аномалиями сердца при синдроме Холта–Орама являются дефекты перегородки (чаще всего дефект межпредсердной перегородки — ДМПП) и/или нарушения ритма сердца, особенно в подростковом возрасте [4]. В представленном случае помимо аномалии верхней конечности у ребенка имелись множественные пороки развития сердца, что встречается крайне редко при рассматриваемом синдроме.

Клинический случай. Девочка поступила в отделение врожденных пороков сердца в возрасте 7 мес с симптомами сердечной недостаточности — плохая прибавка массы (масса тела 5,4 кг), одышка до 50

в минуту, потливость, частые простудные заболевания. При осмотре отмечено укорочение большого пальца левой верхней конечности относительно правой. На рентгенограмме кистей верхних конечностей выявлено отсутствие I пястной кости левой кисти. По данным эхокардиографии обнаружены вторичный ДМПП диаметром 12 мм, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра (не менее 6 дефектов от 2 до 5 мм), двухстворчатый аортальный клапан, артериальный стеноз с градиентом давления 50 мм рт.ст., артериальный проток 2 мм. Фракция выброса левого желудочка 67%, конечный диастолический объем 22 мл. Расчетное давление в легочной артерии 64 мм рт.ст., соотношение легочного и системного кровотока 3:1. Электрокардиография и 24-часовое холтеровское мониторирование не выявили признаков нарушений ритма сердца.

Родословная семьи ребенка представлена на рисунке. Из анамнеза стало известно, что дедушка (II) имел признаки синдрома Холта–Орама (клинический диагноз установлен в 24 года): ДМПП, укорочение I пальца левой кисти (закрытие ДМПП не проводилось), погиб в 30 лет в результате дорожно-транспортного происшествия. Бабушка (I2) не имеет клинических проявлений синдрома Холта–Орама. У дяди (II2) имеется синдром Холта–Орама, клинический диагноз установлен в возрасте 14 лет: ДМПП, укорочение I пальца левой кисти, в возрасте 15 лет проведено оперативное лечение (ушивание ДМПП). Матери пробанда (II3) клинический диагноз синдрома Холта–Орама установлен в 12 лет:

ДМПП, укорочение I пальца левой кисти. Пластика ДМПП проведена в 14 лет. Двоюродному брату (III2) с признаками синдрома Холта–Орама (ДМПП, укорочение I пальца левой кисти) клинический диагноз установлен в 1 год; в 2 года осуществлено транскатетерное закрытие ДМПП. Родным братьям пробанда (III3 и III4) клинический диагноз синдрома Холта–Орама (ДМПП, укорочение I пальца левой кисти) установлен в 8 и 10 мес соответственно. Пластика ДМПП и транскатетерное закрытие ДМПП проведены в возрасте 2 и 3 лет соответственно.

Пробанду (III5) на основании анамнеза и клинико-инструментальных данных установлен диагноз синдрома Холта–Орама (ДМПП, аортальный стеноз, укорочение I пальца левой кисти). Девочке и ее родным братьям выполнено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования всего экзоса. У обследованных в гене *TBX5* выявлена мутация с.510+5G>T.

На следующие сутки после поступления в клинику ребенку выполнено оперативное вмешательство с применением искусственного кровообращения в объеме комиссуротомии аортального клапана, плоскостной резекции левой и правой створок аортального клапана, закрытия ДМПП заплатой из ксеноперикарда, ушивания дефектов по 2 мм в приточной, отточной и трабекулярной частях мышечной перегородки. Множественные апикальные дефекты были закрыты заплатой из ксеноперикарда путем выключения верхушки из циркуляции. Контрольная чреспищеводная эхокардиография после операции показала остаточный дефект межжелудочковой пере-

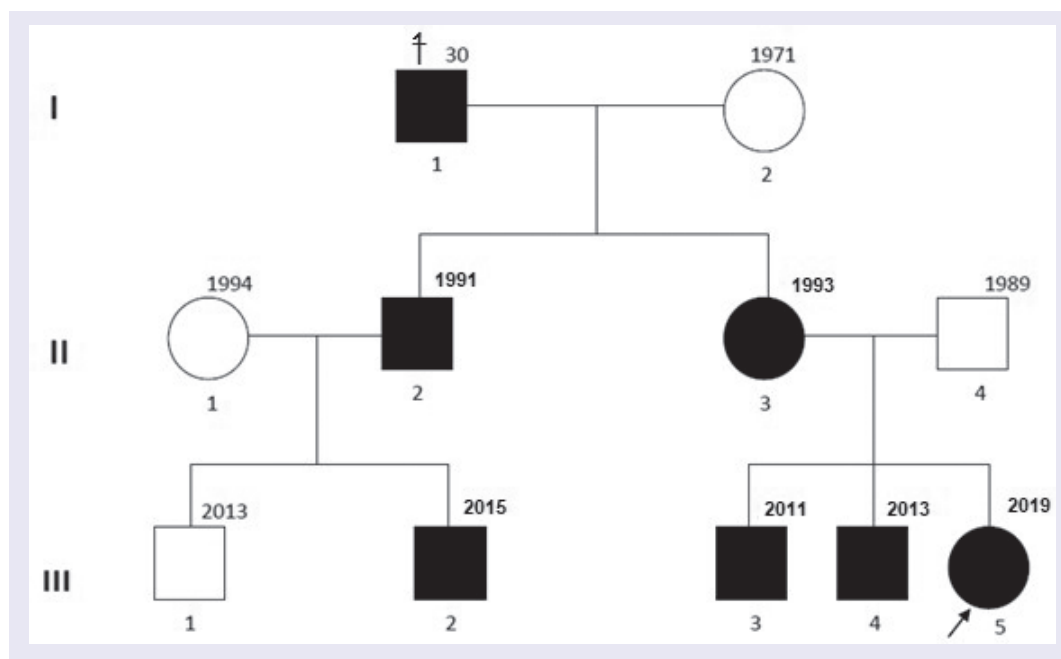


Рисунок. Родословная семьи с синдромом Холта–Орама. Объяснения в тексте.

■ — больные с синдромом Холта–Орама.

Figure. The pedigree of the family with Holt–Oram syndrome. Explanations in the text.

городки в средней трети трабекулярной части около 4 мм. Под контролем чреспищеводной эхокардиографии выполнено закрытие дефекта трансвентрикулярным доступом окклюдером I типа 5 мм (VSD Memo-Part; Lepu Medical Technology, Shanghai Shape Memory Alloy Co., Ltd., Шанхай, Китай). Послеоперационный период протекал без особенностей (длительность искусственной вентиляции легких 5 ч, кардиотоническая поддержка адреналином 0,025 мкг/кг/мин в течение 8 ч). В первые сутки ребенок был переведен из отделения реанимации в соматическое отделение. На 9-е сутки выполнена контрольная эхокардиография, которая выявила, что дефекты перегородки сердца закрыты герметично, пиковый градиент на аортальном клапане 14 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка 67%, давление в легочной артерии 25 мм рт.ст. На 10-е сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Врожденные пороки сердца — наиболее распространенная врожденная аномалия с предполагаемой распространенностью 9 на 1000 живорожденных детей [4]. В настоящее время идентифицированы гены, мутации которых ведут к развитию порока сердца. К таким генам, в частности, относится *TBX5*, который вовлечен в синдром Холта—Орама. Этот синдром характеризуется комбинацией врожденного порока сердца и дефекта верхней конечности, отличается высокой пенетрантностью и широкой вариабельностью экспрессии [3]. По данным литературы, врожденный порок сердца встречается у 70–95% лиц с синдромом Холта—Орама [4]. К наиболее распространенным дефектам перегородок сердца относятся такие, как ДМПП (44,4%) и дефект межжелудочковой перегородки (29,4%) [1]. Имеются также сообщения о более тяжелых пороках: атриовентрикулярный канал, тетрада Фалло, синдром гипоплазии левых отделов сердца и коарктация аорты [5]. В основном данные пороки существуют в изолированном виде и крайне редко возникает их комбинация. В нашем клиническом наблюдении у девочки имеется комбинация врожденных пороков сердца: множественные дефекты перегородки сердца и аортальный стеноз. Изолированные клапанные стенозы уже встречались в литературе [1], однако комбинация патологии клапанного аппарата с множественными дефектами перегородок сердца еще не описана.

Помимо врожденных мальформаций сердца и сосудов, у 40% пациентов с синдромом Холта—Орама встречаются врожденные и приобретенные нарушения ритма сердца, которые могут быть изолированными или связанными с пороком сердца [6]. Наиболее распространены синусовая брадикардия и блокада правой ножки пучка Гиса [1, 6]. При обследовании ребенка в нашем наблюдении мы не обнаружили нарушений ритма по данным 24-часового

холтеровского мониторирования, однако в литературе описаны случаи появления нарушений ритма даже после успешного лечения врожденного порока сердца [7].

Аномалии верхних конечностей у детей с синдромом Холта—Орама служат основным признаком и встречаются в 100% случаев [8]. Спектр дефектов простирается от изолированной гипоплазии тенара до фокомелии верхней конечности. В нашем случае выявлена гипоплазия большого пальца левой кисти — самая распространенная патология при указанном синдроме [1]. Кроме того, к распространенным симптомам относится трехфаланговый большой палец, связанный или не связанный с гипоплазией лучевой кости [9]. Может наблюдаться лево-правая асимметрия, обычно с более тяжелыми дефектами на левой стороне [9]. Проведенные исследования показали, что корреляция между тяжестью дефектов скелета и пороков сердца отсутствует [1].

В 1997 г. было установлено, что синдром Холта—Орама обусловлен мутацией в гене *TBX5* [10], который кодирует транскрипционный фактор, принадлежащий к семейству T-box и регулирующий большое разнообразие процессов развития у позвоночных [3]. Экспрессия *Tbx5* поддерживается в структурах, происходящих из задних доменов линейной сердечной трубки, предсердий и левого желудочка, но отсутствует в структурах, которые развиваются из бульбуса и конуса сердца (желудочковые пути оттока) [11]. Этот паттерн экспрессии при синдроме Холта—Орама коррелирует с пороками развития сердца — прямым результатом недостатка этого фактора транскрипции [11], что объясняет в нашем случае формирование множественных дефектов перегородки сердца и нарушение функции аортального клапана. Кроме того, экспрессия *TBX5* имеет решающее значение для пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, образования перегородки и создания проводящей системы сердца. При развитии конечностей экспрессия *TBX5* имеет важное значение на ранних стадиях их формирования для запуска эпителио-мезенхимной петли роста между *Fgf10* в мезенхиме и *Fgf8* в апикальном эктодермальном гребне [1]. На более поздних стадиях *Tbx-5* участвует в формировании паттерна мышц и сухожилий [12].

Около 400 пациентов с синдромом Холта—Орама в настоящее время описаны в литературе. Однако у большинства из них диагноз был установлен только по клиническим признакам [4, 7]. У наблюдавшегося нами ребенка мы выполнили молекулярно-генетический анализ, который выявил дефект гена *TBX5*. По данным С. Vanlerberghe и соавт. [1], генетическое подтверждение диагноза имеет решающее значение для кардиологического мониторинга и генетического консультирования пациента.

Трудность лечения пациентов с синдромом Холта—Орама зависит от структурных нарушений

сердца [8]. В нашем случае трудность оперативного вмешательства была связана с наличием множественных дефектов межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра и стеноза аортального клапана. Хирургическое лечение стеноза аортального клапана зависит от степени поражения его створок и оценивается по градиенту давления на клапане [13]. При тяжелом поражении выполняют процедуру Росса, при более легком, как в нашем случае, — плоскостную резекцию с комиссуротомией аортального клапана [13]. Хирургическое лечение (бивентрикулярное или унiventрикулярное) множественных дефектов межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра проводят в зависимости от локализации и размеров дефектов [14]. В нашем случае большинство дефектов располагалось в области верхушки сердца, что позволило нам исключить дефекты с помощью заплаты из ксеноперикарда и выполнить бивентрикулярную коррекцию

порока. Крайне важно в послеоперационном периоде выполнять чреспищеводную эхокардиографию для оценки функции аортального клапана, градиента давления между левым желудочком и аортой и диагностики остаточных дефектов межжелудочковой перегородки. В приведенном случае был выявлен резидуальный дефект межжелудочковой перегородки 4 мм. Мы использовали трансвентрикулярный метод закрытия дефекта для минимизации риска повторного оперативного вмешательства, как это описано ранее в литературе [15].

Заключение

Требуется тщательное и всестороннее обследование каждого пациента с врожденными пороками сердца. При выявлении тяжелых или множественных пороков развития сердца необходимо выполнять генетический анализ и немедленное хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vanlerberghe C., Jourdain A.S., Ghomid J., Frenois F., Mezel A., Vaksman G. et al. Holt–Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants. *Eur J Hum Genet* 2019; 27(3): 360–368. DOI: 10.1038/s41431-018-0303-3
2. Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Naiche L.A., Harrelson Z., Kelly R.G., Papaioannou V.E. T-box genes in vertebrate development. *Annu Rev Genet* 2005; 39: 219–239. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.073003.105925
4. Barisic I., Boban L., Greenlees R., Garne E., Wellesley D., Calzolari E. et al. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 156. DOI: 10.1186/s13023-014-0156-y
5. Arkoumanis P.T., Gklavas A., Karageorgou M., Gourzi P., Mantzaris G., Pantou M., Papaconstantinou I. Holt–Oram Syndrome in a Patient with Crohn’s Disease: a Rare Case Report and Literature Review. *Med Arch* 2018; 72(4): 292–294. DOI: 10.5455/medarch.2018.72.292-294
6. Borozdin W., Bravo Ferrer Acosta A.M., Bamshad M.J., Botzenhart E.M., Froster U.G., Lemke J. et al. Expanding the spectrum of TBX5 mutations in Holt–Oram syndrome: detection of two intragenic deletions by quantitative real time PCR, and report of eight novel point mutations. *Hum Mutat* 2006; 27: 975–976. DOI: 10.1002/humu.9449
7. Heinritz W., Moschik A., Kujat A., Spranger S., Heilbronner H., Demuth S. et al. Identification of new mutations in the TBX5 gene in patients with Holt–Oram syndrome. *Heart Br Card Soc* 2005; 91: 383–384. DOI: 10.1136/hrt.2004.036855
8. Spiridon M.R., Petris A.O., Gorduza E.V., Petras A.S., Popescu R., Caba L. Holt–Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res* 2018; 9(5): 324–329. DOI: 10.14740/cr767w
9. Newbury-Ecob R.A., Leanage R., Raeburn J.A., Young I.D. Holt–Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33: 300–307. DOI: 10.1136/jmg.33.4.300
10. Li Q.Y., Newbury-Ecob R.A., Terrett J.A., Wilson D.I., Curtis A.R., Yi C.H. et al. Holt–Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 21–29. DOI: 10.1038/ng0197-21
11. Greulich F., Rudat C., Kispert A. Mechanisms of T-box gene function in the developing heart. *Cardiovasc Res* 2011; 91: 212–222. DOI: 10.1093/cvr/cvr112
12. Hasson P., DeLaurier A., Bennett M., Grigorieva E., Naiche L.A., Papaioannou V.E. et al. Tbx4 and Tbx5 acting in connective tissue are required for limb muscle and tendon patterning. *Dev Cell* 2010; 18: 148–56. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.11.013
13. Singh G.K. Congenital Aortic Valve Stenosis. *Children (Basel)* 2019; 6(5). DOI: 10.3390/children6050069
14. Kulyabin Y.Y., Soynov I.A., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Nichay N.R., Gorbatykh Y.N. et al. Does mitral valve repair matter in infants with ventricular septal defect combined with mitral regurgitation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26(1): 106–111. DOI: 10.1093/icvts/ivx231
15. Voitov A., Omelchenko A., Gorbatykh Y., Zaitsev G., Arkhipov A., Soynov I. et al. Outcomes of periventricular off-pump versus conventional closure of ventricular septal defects: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(5): 980–986. DOI: 10.1093/ejcts/ezx002

Поступила: 05.04.20

Received on: 2020.04.05

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.

Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте

А.С. Уланова^{1,2}, Н.А. Григорьева^{1,2}, И.А. Турабов², М.Ю. Рыков³

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood

A.S. Ulanova^{1,2}, N.A. Grigoryeva^{1,2}, I.A. Turabov², M.Yu. Rykov³

¹Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

По данным различных авторов, костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего больного с острым лимфобластным лейкозом. Полиморфность клинических проявлений обуславливает диагностическую трудность, в то время как аномальные рентгенологические результаты не являются традиционными характеристиками лейкозов. В некоторых случаях костные проявления могут быть первым и единственным симптомом острого лимфобластного лейкоза, что затрудняет диагностику и служит причиной запоздалой постановки правильного диагноза.

В статье описаны 3 клинических случая пациентов, у которых в дебюте острого лейкоза наблюдалось поражение костно-суставной системы. Следует обратить внимание, что, несмотря на современные комплексные лабораторные и инструментальные методы исследования, существуют сложности в проведении дифференциального диагноза между острым лейкозом и другими поражениями костно-суставной системы.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, поражения костей, рентгенография, клинический случай.

Для цитирования: Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 87–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92

According to different authors, the osteoarticular syndrome is observed in every third patient with acute leukemia. The polymorphism of the clinical manifestations presents a diagnostic difficulty, while the abnormal x-ray findings are not traditional characteristics of patients with leukemia. In some cases, bone manifestations may be the first and only symptom of acute lymphoblastic leukemia, complicating the diagnosis and postponing the correct diagnosis.

The article describes 3 clinical cases of patients with a lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia. Despite the current complex laboratory and instrumental research methods, a particular attention should be paid to the difficulties of differential diagnosis between acute leukemia and other lesions of the osteo-articular system.

Key words: children, acute leukemia, bone lesions, radiography, clinical case.

For citation: Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65(5): 87–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92

Среди острых лейкозов у детей отмечается преобладание острого лимфоидного лейкоза, доля которого составляет 75–85% [1–3]. О поражение костей при лейкозах сообщалось еще в начале XX века. Полиморфность клинических проявлений может считаться диагностической трудностью, в то время как и аномальные рентгенологические результаты не являются традиционными характеристиками больных лейкемией [4, 5]. По данным отдельных авторов, костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего больного с острым лейкозом [6].

Чаще всего изменения в костях обнаруживаются при остром лимфоидном лейкозе из В-клеточных предшественников с нормальным/сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бластных клеток в периферической крови в дебюте заболевания. В некоторых случаях костные проявления могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза, что затрудняет и служит причиной запоздалой постановки правильного диагноза [7].

Поражения костной системы при дебюте острого лимфоидного лейкоза разнообразны и включают

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Уланова Анна Сергеевна — асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач—детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова, ORCID: 0000-0002-0326-6774

Григорьева Наталья Александровна — асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач—детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова

Турабов Иван Александрович — д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хирур-

гии Северного государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава Архангельской области, ORCID: 0000-0003-4047-406x

163000 Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru,

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

остеопороз, периостальную реакцию, компрессионные переломы [8]. В начале заболевания возможно появление болей в костях конечностей, иногда развивается суставной синдром, сначала с летучими артралгиями и несимметричным поражением суставов, а затем с более выраженным артритом, резкими болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами. Артрит в таких ситуациях служит первым признаком острого лимфоидного лейкоза, лишь затем появляются синдромы, характерные для лейкоза: интоксикационный, пролиферативный, анемический и др. [9].

Для поражения костной системы также характерен полиморфизм рентгенологических проявлений. В одних случаях они малоинформативны (отмечается лишь незначительная периостальная реакция), в других выявляются остеолит, остеопения, остеосклероз, патологические переломы, периостальные реакции и смешанные поражения в виде лизис-склероза. Важный признак поражения костной системы – несоответствие клинической симптоматики рентгенологическим данным [10].

Наиболее частыми, чуть ли не постоянными рентгенологическими симптомами поражений скелета при лейкозе у ребенка служат поперечные полосы разрежения губчатого вещества в метафизарных концах длинных трубчатых костей, которые впервые описали в 1935 г. J.M. Vatu и E.C. Vogt (цит. по [11]). Эти симметричные метафизарные поперечные зоны просветления шириной от 2 до 6 мм особенно показательны в дистальных отделах костей, образующих коленный, лучезапястный и голеностопный суставы. Имея большое диагностическое значение, они все же не являются решающим критерием, так как наблюдаются при других заболеваниях кроветворной системы, тяжелых общих септических и инфекционных процессах, особенно в ЦНС [12].

Патологические изменения в костной ткани при лейкозе происходят не всегда локально. Это не только остеопороз, захватывающий кости конечностей, но и особый глубокий системный остеопороз позвоночника, крайне редкий в детском возрасте.

Описание клинических случаев. За последние 6 лет (с 2014 по 2019 г.) в отделении химиотерапии и опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» диагноз острого лимфоидного лейкоза был установлен у 53 детей. У 11 (20,7%) из них дебютом заболевания было проявление костно-суставного синдрома и признаков артрита. Локализации поражений представлена в таблице.

В группе детей с суставным синдромом наблюдались как артриты верхних конечностей (плечевой, локтевой и лучезапястные суставы у 3 больных), так и нижних конечностей (коленный сустав у одного). Клиническая картина у этих пациентов была представлена сочетанием субфебрильной лихорадки с резким болевым синдромом в проекции

Таблица. Локализации поражений костно-суставной системы у 11 детей с острым лимфоидным лейкозом

Table. The localization of lesions of the osteoarticular system in 11 children with acute lymphoblastic leukemia

Область поражения	Число пациентов с костно-суставным синдромом	Число пациентов с признаками артрита
Верхние конечности	4	3
Нижние конечности	1	1
Позвонки	2	
Всего	7	4

пораженного сустава с ограничением объема движений в суставе. При ультразвуковом исследовании выявлялись признаки артрита с экссудативным компонентом.

Среди группы детей с поражением костной ткани отмечалось поражение верхних конечностей (у 4), грудного отдела позвоночного столба (у 2), нижних конечностей (у 1). При манифестации заболевания у всех пациентов имелся выраженный болевой синдром в области поражения в сочетании с субфебрильной лихорадкой. Рентгенологическая картина была представлена полиморфизмом поражений: компрессионные переломы тел позвонков грудного отдела, периостальные реакции, поднадкостничные изменения, патологические переломы конечностей. У детей обеих групп при иммунофенотипическом исследовании костного мозга были зарегистрированы варианты В2 и В3.

В данной статье будут описаны наиболее сложные случаи поражения костно-суставной системы с нехарактерной клинической картиной для дебюта острого лимфоидного лейкоза.

Клинический случай 1. Девочка, 4 года. Анамнез заболевания: боли в течение недели – отмечается хромота, ходит «вперевалочку», беспокоят боли в пятках, травму отрицает. С 18.07.16 появились боли в пояснице, обратились в поликлинику по месту жительства – рекомендовано наблюдение. В дальнейшем мама отметила у ребенка вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38,5 °С, нарастание болевого синдрома в правой ноге и поясничном отделе позвоночника. Девочка получала нурофен. 21.07.16 госпитализирована в ЦРБ. При обследовании в общем анализе крови тромбоцитопения до 25 тыс./мкл, СОЭ 65 мм/ч, в биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка 17,7 мг/л, антистрептолизин О 165. На рентгенограмме тазобедренных и голеностопных суставов изменения не выявлены. Консультирована хирургом – острой хирургической патологии нет. Получала лечение лендацином, вифероном. Была направлена на госпитализацию в АОДКБ с подозрением на системное заболевание крови.

При поступлении в отделение: жалобы на слабость, боль в спине и правой нижней конечности при движении. По результатам исследования общего анализа крови — только тромбоцитопения, нейтропения. Была выполнена костномозговая пункция, по данным которой был установлен диагноз: В2 острый лимфобластный лейкоз.

На рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях определяются снижение высоты в передних отделах и прогибание замыкательных пластинок Th_{III}–Th_{VI}. Заключение: патологический компрессионный перелом Th_{III}, Th_{IV}, Th_V, Th_{VI} I степени (рис. 1). Пациентка получала терапию по протоколу. Консультирована травматологом, рекомендовано ношение корсета.

К настоящему времени девочка продолжает получать специальную терапию по протоколу, терапию поддержки. На фоне полихимиотерапии отмечается положительная динамика по клиническим проявлениям (отсутствие болевого синдрома) и рентгенологической картине — неполное восстановление высоты замыкательных пластинок Th_{III}–Th_{VI}. Пациентка наблюдается травматологом — рекомендовано продолжение фиксации позвоночного столба корсетом до полного восстановления рентгенологической картины.

Клинический случай 2. Пациентка 2 лет. Из анамнеза заболевания: с 24.07.14 по 02.08.14 девочка находилась в хирургическом отделении ЦРБ с диагнозом: острый гематогенный остеомиелит левого бедра. 25.07.14 произведена остеоперфорация в нижней трети левого бедра, получен экссудат, гнойного отделяемого не было. В посевах микрофлоры не выяв-

лено. Получала антибактериальную терапию. 28.08.14 у девочки вновь поднялась температура до 39 °С, появились боли в области правого бедра, доставлена в ЦРБ. При поступлении отмечался отек в нижней трети правого бедра, болезненная пальпация, рентгенологически периостальной реакции на правом бедре не было, на левом бедре — периостальная реакция. После консультации с хирургом АДКБ произведена остеоперфорация правой бедренной кости в нижней трети. При раскрытии надкостницы получена серозная жидкость. Ребенок получал: антипиретики, антибактериальную терапию. В общем анализе крови от 30.08.14 выявлены бластные клетки. После консультации со специалистами АДКБ установлен диагноз: острый лейкоз.

Девочка получала полихимиотерапию по протоколу лечения. На фоне терапии наблюдалась положительная рентгенологическая динамика. Рентгенография бедренных костей 17.10.14 (рис. 2): восстановление костной структуры в дистальных метадиафизах, прослеживаются уплотненные участки костей; отмечаются периостальные наслоения вдоль диафизов.

К настоящему времени пациентка закончила специализированную терапию, ремиссия продолжается. Через 6 мес после окончания полихимиотерапии по данным рентгенографии бедренных костей в двух проекциях: контуры костей ровные, четкие; свежих деструктивных и периостальных изменений нет.

Клинический случай 3. Мальчик, 3 года 8 мес. Анамнез заболевания: с 05.07.17 — манифестация болей в нижних конечностях, подъем температуры до суб-

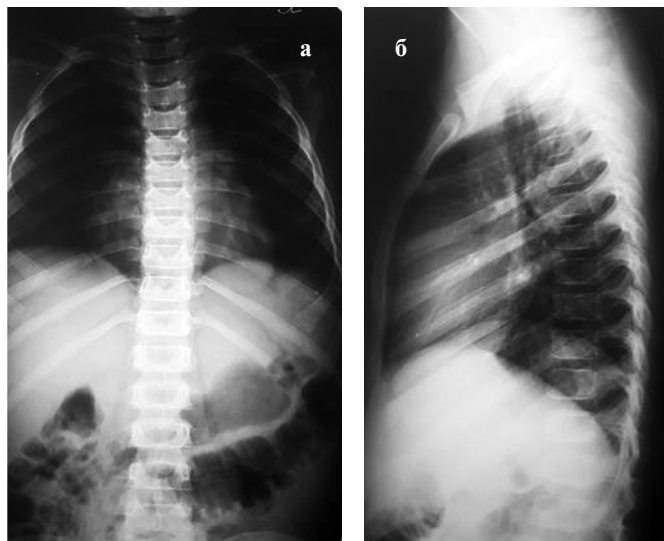


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника в прямой и боковой проекциях: определяются снижение высоты в передних отделах и прогибание замыкательных пластинок Th_{III}–Th_{VI}.
Fig. 1. X-ray of the spine in the direct and lateral projection: decrease in height in the anterior regions and deflection of the Th_{III}–Th_{VI} endplates are determined.



Рис. 2. Рентгенограмма бедренных костей: восстановление костной структуры в дистальных метадиафизах, прослеживаются уплотненные участки костей; отмечаются периостальные наслоения вдоль диафизов.
Fig. 2. X-ray of the femur: restoration of the bone structure in the distal metadiaphyses, compacted areas of the bones are traced; periosteal layers along the diaphysis are noted.

фебрильной. С 12.07.17 появление «красных» пятен в области голеностопных суставов, их отечность; отечность и болезненность левой кисти. Госпитализирован в Детскую городскую клиническую больницу. В общем анализе крови выявлены анемия тяжелой степени, тромбоцитопения до 40 тыс./мкл, нейтропения. 17.07.17 по результатам костномозговой пункции установлен диагноз: ВЗ острый лимфобластный лейкоз.

Проведены исследования, направленные на выявление патологии костной ткани. На рентгенограмме правой кисти и правого предплечья 25.07.17 (рис. 3, а): специфическое поражение костей левой кисти, лучезапястного сустава, предплечья; патологический перелом головки I пястной кости, поднадкостничный перелом дистального участка пястной кости, перелом дистальных участков лучевой и локтевой костей. На повторной рентгенограмме правой кисти и правого предплечья 01.08.17 (рис. 3, б) определяются очаговые деструкции в области дистальных метадиафизов костей правого предплечья; в кисти деструктивные изменения не выявлены. На рентгенограмме правой голени 02.08.17 (рис. 4) мелкоочаговая деструкция по передней поверхности большеберцовой кости.

Пациенту проводилась полихимиотерапия по протоколу. На фоне лечения продолжено наблюдение за изменениями в костной ткани. По данным рентгенографии костей верхних и нижних конечностей, выполненных через 2 мес после начатого лечения, свежих деструктивных и периостальных изменений не выявлено, отмечались признаки консолидации существовавших переломов (рис. 5).

К настоящему времени пациент продолжает получать специальную терапию по протоколу, терапию поддержки. На фоне полихимиотерапии отмечается положительная динамика по клиническим проявлениям (отсутствие болевого синдрома) и рентгенологической картине.

Обсуждение

В последнее время участились случаи дебюта острого лейкоза с поражения костно-суставной системы [7]. Анализируя представленные случаи, мы пришли к выводу, что при обследовании пациента с подозрением на острый лейкоз не следует пренебрегать рентгенологическим обследованием, особенно если у ребенка имеются такие клинические проявления, как суставной синдром, остеосклероз, патологические переломы. Рентгенологические данные могут иметь весомое значение, когда при исследовании крови еще не определяются характерные признаки острого лимфоидного лейкоза, отсутствует лимфопролиферативный синдром, когда заболевание сопровождается лихорадкой, протекает как инфекционный процесс (остеомиелит) или наблюдаются боли в суставах и костях. В подобных ситуациях пациенты обычно достаточно долго обследуются с подозрением на ревматизм. Всегда при появлении артралгии и артритов надо думать о необходимости исключения острого лейкоза и неоднократно возвращаться к этому диагнозу в отсутствие эффекта от проводимой терапии [9]. В случаях дебюта острого лимфоидного лейкоза с поражения суставов следует использовать все диагностические возможности для проведения дифференциального диагноза и ни

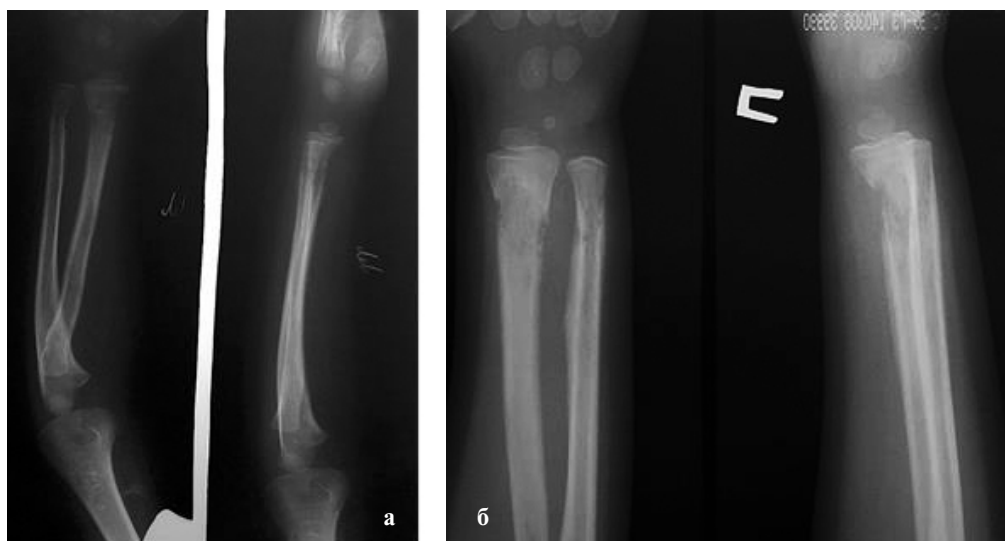


Рис. 3. Рентгенограммы правой кисти и правого предплечья.

а — специфическое поражение костей левой кисти, лучезапястного сустава, предплечья; патологический перелом головки I пястной кости, поднадкостничный перелом дистального участка пястной кости, перелом дистальных участков лучевой и локтевой костей; б — очаговые деструкции в области дистальных метадиафизов костей правого предплечья, в кисти деструктивные изменения не выявлены.



Рис. 4. Рентгенограмма правой голени: мелкоочаговая деструкция по передней поверхности большеберцовой кости.

Fig. 4. Radiography of the right lower leg: small focal destruction along the anterior surface of the tibia.

в коем случае не торопиться с назначением гормональной терапии, так как кортикостероиды могут изменить клинические проявления острого лейкоза.

Представленные клинические случаи демонстрируют, что поражение костно-суставной системы при дебюте острого лимфоидного лейкоза способствует удлинению диагностического этапа и поздней постановке корректного диагноза, что в свою очередь влияет на результаты лечения. Рассматриваемая проблема, скорее всего, не играет роли в качестве прогностического фактора, так как при получении



Рис. 5. Рентгенограмма предплечий: признаки консолидации существовавших переломов.

Fig. 5. Radiography of the forearm: signs of consolidation of existing fractures.

пациентом полихимиотерапии в полном объеме клинические проявления и рентгенологическая картина быстро купируются.

Заключение

Таким образом, несмотря на современные комплексные лабораторные и инструментальные методы исследования, следует подчеркнуть трудности проведения дифференциального диагноза между острым лейкозом с поражением костно-суставной системы и другими заболеваниями этой системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия 2017; 4(3): 159–176. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Epidemiology of Cancer in Children in the Russian Federation: Analysis of Key Indicators and Ways to Overcome the Defects of Statistical Data. Onkopediatriya 2017; 4(3): 159–176. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
2. Рыков М.Ю., Турабов И.А. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: экологическое исследование. Онкопедиатрия 2018; 5(3): 155–163. [Rykov M.Yu., Turabov I.A. Medical Care for Children with Cancer in the North-West Federal District of the Russian Federation: An Ecological Study. Onkopediatriya 2018; 5(3): 155–163. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v5i3.1933
3. Рыков М.Ю. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2011–2016 гг. Российский онкологический журнал 2017; 22(6): 322–328. [Rykov M.Yu. Morbidity and mortality rate from malignant tumors in children in the Russian Federation over 2011–2016. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology) 2017; 22(6): 322–328. (In Russ..)] DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-322-328
4. Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. Гемобластозы у детей: трудности диагностики. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62 (6): 81–86. [Rykov M.Yu., Mentkevich G.L. Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 81–86 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86
5. Alfari B., Alshaya O., Alassaf N., Hetaimish B. Skeletal Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia in Two Pediatric Cases. MOJ Orthop Rheumatol 2017; 7(1): 00258. DOI: 10.15406/mojor.2017.07.00258
6. Jones O.Y., Spencer Ch.H., Bowyer S.L., Dent P.B., Gottlieb B.S., Rabinovich E. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2006; 117: e840–4. DOI: 10.1542/peds.2005-1515
7. Шафоростова И.И., Ремизов А.Н., Терещенко Г.В., Мякова Н.В. Мультифокальное поражение костей у пациента с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14(1): 62–63. [Shaforostova I.I., Remizov A.N., Tereschenko G.V., Myakova N.V. Multifocal bone involvement in a patient with acute lymphoblastic leukemia.

- Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii (Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology) 2015; 14(1): 62–63. (In Russ..)] DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-62-63
8. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures. Iranian Red Crescent Med J 2011; 13: 52–54.
 9. Riccio I., Marcarelli M., Del Regno N., Fusco C., Martino M., Savarese R. et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. J Pediatr Orthop B 2013; 22(3): 264–269. DOI: 10.1097/BPB.0b013e32835d731c
 10. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puuko-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. Eur J Endocrinol 2013; 168(2): 281–288. DOI: 10.1530/EJE-12-0702
 11. Mostoufi-Moab S., Halton J. Bone Morbidity in Childhood Leukemia: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Current Osteoporosis Reports 2014; 12(3): 300–312.
 12. Lee W.Y., Baek K.H., Rhee E.J., Tae H.J., Oh K.W., Kang M.I. et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 34(1): 89–94.

Поступила: 24.04.20

Received on: 2020.04.24

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.

Протокол диагностики, тактики ведения и лечения детей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества

К. Кралинский^{1,2}, М. Писарчикова³, А.Е. Доброванов^{4,5}, Р. Бабела^{6,7}

¹Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета детской факультетской больницы с поликлиникой, Банская Быстрица, Словакия;

²Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета, Банская Быстрица, Словакия;

³Клиника педиатрической анестезиологии и интенсивной медицины лечебного факультета Университета Павла Йозефа Шафарика в Кошицах и детской факультативной больницы, Кошице, Словакия;

⁴Клиника детей и подростков А. Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы, Братислава, Словакия;

⁵Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁶Институт медицинских дисциплин, Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁷Национальный институт онкологии, Братислава, Словакия

Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society

K. Kralinsky^{1,2}, M. Pisarchikova³, A.E. Dobrovanov^{4,5}, R. Babela^{6,7}

¹Second Children's Clinic of Slovak Medical University, Children's Department Hospital and Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia;

²Health Care Department of Slovak Medical University, Banska Bystrica, Slovakia;

³Clinic for Pediatric Anesthesiology and Intensive Medicine, Department of Medicine of the Shafarik Kosice University and Children's University Hospital, Kosice, Slovakia;

⁴Getlik Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava, Slovakia;

⁵St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;

⁶Institute of Medical Disciplines, St. Elizabeth University of Health and Social sciences, Bratislava, Slovakia;

⁷National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia;

В статье приведен протокол лечения детей с инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2 вирус) в Словакии согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества. Цель публикации: продемонстрировать возможности лечения заболевания COVID-19 у пациентов детского возраста с подтвержденной или вероятной инфекцией. Этот протокол является в значительной мере ознакомительным, поскольку из-за большого количества обновляющейся информации возможны его изменения.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, менеджмент, протокол наблюдения, протокол лечения.

Для цитирования: Кралинский К., Писарчикова М., Доброванов А.Е., Бабела Р. Протокол диагностики, тактики ведения и лечения детей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 93–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-93-99

The article describes a treatment protocol for pediatric patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 virus) in Slovakia according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society. The aim of the article is to demonstrate possible treatment ways of pediatric patients with confirmed and probable COVID-19. This protocol is of exploratory nature, since it may be changed due to the large amount of incoming information.

Key words: children, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, management, observation protocol, treatment protocol.

For citation: Kralinsky K., Pisarchikova M., Dobrovanov A.E., Babela R. Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(5): 93–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-93-99

COVID-19 — инфекция, передающаяся воздушно-капельным и контактным путем. Возможна также фекально-оральная передача, особенно у мла-

денцев и детей младшего возраста (репликация вируса в желудочно-кишечном тракте). Возбудителем служит новый коронавирус (SARS-CoV-2),

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Кралинский Карол — д.м.н., доктор философии (PhD), проф. педиатрии, ведущий педиатр Банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультативной больницы с поликлиникой, профессор на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица

974 01, Словакия, Банская Быстрица, Площадь Людовика Свободы, д. 6818/4
Писарчикова Мария — д.м.н., доктор философии (PhD), рук. Клиники педиатрической анестезиологии и интенсивной медицины лечебного факультета университета Павла Йозефа Шафарика, детской факультативной больницы.

040 11, Словакия, Кошице, ул. Trieda SNP, д. 1

Доброванов Александр Евгеньевич — д.м.н., доктор философии (PhD),

врач-педиатр и сотрудник кафедры педиатрии Клиники детей и подростков Андрея Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы с кафедрой Педиатрии, сотрудник Университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы,

ORCID: 0000-0002-9025-9141

851 07, Словакия, Братислава, ул. Антолская, д. 11

e-mail: brovan.oleksandr@gmail.com

Бабела Роберт — д.м.н., доктор философии (PhD), проф., глава института медицинских дисциплин университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы; сотрудник (экономист по вопросам здравоохранения) Национального института онкологии,

ORCID: 0000-0002-0591-3226

810 00, Словакия, Братислава, ул. Площадь 1 Мая, д. 1

вызывающий следующие симптомы: сухой кашель, одышка, боль в горле, лихорадка, усталость, мышечные боли [1–3]. Спектр симптоматики может быть очень широким: от бессимптомного до критического течения заболевания (острая гипоксическая дыхательная недостаточность, двусторонняя пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, декомпенсация функции органов) [1, 2]. У некоторых пациентов наблюдаются также признаки поражения желудочно-кишечного тракта: плохой аппетит, боль в животе, рвота, понос.

Инкубационный период длится от 2 до 14 дней, в среднем около 6 дней (человек заразен еще до появления клинических симптомов). Смертность составляет 0,25–3% [1, 2, 4, 5].

Терминология

Пациент с подозрением на заболевание, которому требуется проведение дополнительной лабораторной диагностики/подтверждения [2, 3]:

1. Пациент с острой респираторной инфекцией (внезапное появление по крайней мере одного из следующих симптомов: кашель, температура тела выше 38°C, одышка), без другой причины, которая полностью объясняет клиническую картину, с эпидемиологическим анамнезом и историей выездов и проживания в другой стране за последние 14 дней до появления симптомов;

или

2. Пациент с острым респираторным заболеванием, который был в тесном контакте с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение последних 14 дней до появления симптомов;

или

3. Пациент с тяжелой острой респираторной инфекцией (лихорадка и наличие по крайней мере одного из симптомов респираторного заболевания: кашель, лихорадка, одышка), нуждающийся в госпитализации, без дополнительной причины, которая бы могла полностью объяснить клиническую картину;

или

4. Пациент, который находится в домашней изоляции, чья температура тела сохраняется выше 38 °C в течение 4 дней или более. Пациент без позитивного эпидемиологического анамнеза, который не находился в тесном контакте с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19.

Вероятный случай: подозрительный случай, при котором тестирование на SARS-CoV-2 было неоднозначным (на основании результатов лабораторных исследований) или тестирование на панкоронавирусное заболевание было положительным.

Подтвержденный случай: лабораторное подтверждение вируса, вызывающего болезнь COVID 19, независимо от клинических признаков и симптомов [3].

Клиническая манифестация

- **Бессимптомная инфекция** («тихая» инфекция): у ребенка положительный результат лабораторного теста на вирус SARS-CoV-2, но без клинических проявлений, негативный результат рентгенографии легких [1–3, 6].

- **Острая инфекция верхних дыхательных путей:** у ребенка лихорадка, кашель, боль в горле, заложенность носа, недомогание, головная боль, миалгия, дискомфорт, но без подтверждения пневмонии (по данным рентгенографии/компьютерной томографии легких) или сепсиса.

- **Легкий тип** заболевания – начинающаяся пневмония: ребенок с лихорадкой или без нее, с кашлем. На рентгенограмме/компьютерной томограмме легких определяются признаки пневмонии, которые не соответствуют критериям тяжелой пневмонии.

- **Тяжелый тип** – тяжелая пневмония с наличием любого из следующих критериев:

- тахипноэ – увеличение числа дыхательных движений соответственно возрасту:

- более 70 в минуту (у детей до 1 года) или приступы апноэ;

- более 50 в минуту (дети старше 1 года) с учетом лихорадки и плача;

- насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом ниже 93% (при вдыхании атмосферного воздуха);

- гипоксия и вовлечение вспомогательных дыхательных мышц (яремная ямка, межреберные/подреберные промежутки, цианоз, грантинг, периодические апноэ);

- нарушение сознания: вялость, апатия, сонливость, кома, судороги;

- расстройства пищеварительного тракта: плохой аппетит, анорексия, обезвоживание.

- **Критические состояния, отвечающие следующим критериям:**

- дыхательная недостаточность, при которой требуется искусственная вентиляция легких;

- шок;

- в сочетании с декомпенсацией других органов.

- **Критические состояния с вероятностью связи с COVID-19**

- так называемый *Novel Inflammatory Syndrome in Children* – клинический синдром у детей, который сочетает в себе симптомы атипичной болезни Кавасаки и синдрома токсического шока;

- атипичная болезнь Кавасаки.

Раннее выявление возможных критических состояний

Важно выявить детей с сопутствующими заболеваниями (врожденные пороки сердца, бронхолегочная дисплазия, респираторные нарушения, анорексия), детей с врожденным или приобретенным

иммунодефицитом, а также с ослабленным иммунитетом (иммуносупрессивная терапия и т.д.), потому что у них с большей вероятностью предполагается тяжелое течение заболевания [2].

У таких «коморбидных» пациентов часто отмечаются следующие симптомы и особенности течения заболевания:

- *одышка*, ретракция яремной ямки, при дыхании задействованы межреберные/подреберные промежутки и эпигастрий; наличие цианоза, грантинг, апноэ;
- *тахипноэ*: число дыхательных движений соответственно возрасту — более 60 в минуту (дети младше 2 мес), более 50 в минуту (дети от 2 до 11 мес), более 50 в минуту (дети 1–5 лет), более 40 в минуту (дети старше 5 лет), с учетом лихорадки и плача;
- *лихорадка продолжительностью 3–5 дней* — без других причин;
- *летаргия, расстройства сознания*;
- *патологически повышенные уровни кардиоспецифических, печеночных ферментов, лактатдегидрогеназы в крови*;
- *необъяснимый метаболический ацидоз*;
- *рентгенограмма/компьютерная томограмма легких* — билатерально мультилобарные инфильтраты (часто расположены субплеврально), выпот в плевральной полости, острый респираторный дистресс-синдром;
- *дети младше 3 мес* подвержены более высокому риску;
- *наличие внелегочных осложнений*;
- *вирусная или бактериальная коинфекция*.

Выбор отделения для лечения пациентов

- Пациент с подозрением в зависимости от клинического состояния — домашний карантин или госпитализация в изоляции (например, в специализированное педиатрическое отделение COVID PED) [3].
- Пациент с подтвержденным диагнозом — госпитализация в отделение COVID PED.
- Пациент в критическом состоянии — срочная госпитализация в отделение реанимации COVID ICU (intensive care unit).

Основные принципы лечения госпитализированных детей

- Покой.
- Адекватное восполнение энергетических затрат организма и жидкости.
- Кардиореспираторный мониторинг (частота дыхания, частота сердечных сокращений, сатурация, артериальное давление).
- Мониторинг гомеостаза — внутренней среды и электролитов.
- Мониторинг и поддержание проходимости дыхательных путей, рассмотреть показания к кислородной терапии.

- Регулярный мониторинг отдельных параметров крови (гемограмма, ионограмма, С-реактивный белок, прокальцитонин, кардиоспецифические и печеночные ферменты, лактатдегидрогеназа, параметры коагуляции).

- Анализ газов крови.
- Многократные снимки легких, если этого требует клиническое состояние пациента [2, 7].

Симптоматическое лечение

Лечение *при лихорадке* в соответствии с актуальными рекомендациями. Предпочтителен парацетамол в дозе 10–15 мг/кг, максимально 4 раза в день, альтернативным веществом является ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг, максимально 3 раза в день, с осторожностью.

Медикаментозное лечение *при судорогах* в соответствии с действующими рекомендациями (бензодиазепины, барбитураты).

Кислородная терапия

В случае гипоксии немедленно приступить к лечению кислородом — назальный катетер, кислородная маска, кислородная палатка, СРАР (режим искусственной вентиляции легких под постоянным положительным давлением), неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Медикаментозное лечение

В настоящее время нет доказательств, подтверждающих эффективность специфического лечения новыми антикоронавирусными препаратами. В отличие от взрослых у детей обычно не применяются бронходилататоры, системные глюкокортикостероиды, антибиотики, противовирусные препараты и диуретики в связи с возможностью возникновения побочных реакций [8, 9].

1. Противовирусное лечение

Представленное лечение COVID-19 является off-label (т.е. не в соответствии с инструкцией по применению) у педиатрических пациентов по следующим причинам:

- ни один препарат не прошел клиническое тестирование, исследования не проводились [8, 9];
- эти препараты применяются и применялись ранее по другим показаниям (лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, малярии, аутоиммунных заболеваний и т.д.), критерии касательно массы и возраста педиатрических пациентов не соблюдены [8, 9];
- предлагаемое лечение основано на использовании препаратов в прошлом при других эпидемиях/пандемиях (SARS, MERS, Ebola) [10], а также на первом опыте лечения COVID-19 за последние 2 мес в разных странах (Китай, Италия, Великобритания, США) [11–14];

– использование этих препаратов целесообразно только по жизненно важным показаниям и из-за «опасности промедления», поэтому обоснование их применения должно быть записано в медицинской карте пациента!

Лопинавир/ритонавир (lopinavir/ritonavir) таблетки (100/25 или 200/50) – **КАЛЕТРА (Kaletra)** таблетки (суспензия в настоящее время отсутствует) [8, 14]. Препарат показан детям в возрасте старше 2 лет с массой тела более 10 кг. Для детей с массой тела 10–19 кг разовая доза препарата составляет 100/25 мг и дается в 2 приема (каждые 12 ч), а при массе тела 20–29 кг разовая доза 100/25 мг дается 3 раза в сутки (каждые 8 ч). Дети с массой тела 30–39 кг получают разовую дозу 200/50 мг 2 раза в день, а дети с массой тела более 40 кг получают разовую дозу 400/100 мг 2 раза в день (каждые 12 ч).

Продолжительность лечения составляет 10–14 дней. Измельчение таблеток значительно снижает биодоступность (до 45% снижение концентрации лекарственного препарата в плазме крови – AUC у детей!). Применять измельченные таблетки необходимо в более высоких дозах, при этом предпочтительно более частое введение. Поэтому при использовании измельченных таблеток следует увеличить дозировку, указанную в табл. 1.

Дарунавир (Darunavir), таблетки (800 мг) и **Ритонавир (Ritonavir)**, таблетки (100 мг) [14].

Показания: дети старше 3 лет соответственно с массой тела более 10 кг.

Продолжительность лечения: 10–14 дней. Дозировка у детей указана в табл. 2.

Гидроксихлорохин (Hydroxychlorochin), таблетки (200 мг) [14].

Показания: дети старше 6 лет.

Продолжительность лечения: 5–10 дней.

Дозировка препарата указана в табл. 3, 4.

Интерферон-альфа-2b (Interferon-alfa 2b) инъекционно (2,5 мл = 25 млн. IU) – **Интрон А (Intron A)** (ингаляционное применение) [14].

Показание: дети.

Продолжительность лечения: 5–7 дней.

Дозировка препарата приведена в табл. 5.

Максимальная доза для взрослых 5 млн МЕ 2 раза в день.

Ремдесивир (Remdesivir) – внутривенное применение [8, 10, 14–16].

Показания: дети старше 12 лет.

Продолжительность лечения: 10 дней.

Дозировка препарата указана в табл. 6.

Тоцилизумаб (Tocilizumab) – моноклональное антитело, антагонист рецептора интерлейкина-6; внутривенное применение [14].

Показания: дети старше 2 лет, быстрое ухудшение клинического состояния, высокий риск тяжелого течения – гиперцитокинемия (уровень интерлейкин-6 $\geq$ в 3 раза больше верхней границы нормы,

Таблица 1. Дозировка препаратов Lopinavir/Ritonavir у детей

Table 1. Dosage of Lopinavir/Ritonavir in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовая доза Lopinavir/Ritonavir, мг	Число доз/интервал между приемами, ч
10–19	100/25	2 / 12
20–29	100/25	3 / 8
30–39	200/50	2 / 12
Более 40	400/100	2 / 12

Примечание: табл. 1–8 составлены автором.

Note: Tables 1–8 were compiled by the author.

Таблица 2. Дозировка препаратов Darunavir и Ritonavir у детей

Table 2. Dosage of Darunavir and Ritonavir in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовая доза Darunavir и Ritonavir, мг	Число доз/интервал между приемами, ч
10–11	200 + 25	2 / 12
1–14	250 + 50	2 / 12
15–29	350 + 50	2 / 12
30–39	450 + 100	2 / 12
Более 40	600 + 100	2 / 12

Таблица 3. Дозировка препарата Hydroxychlorochin у детей

Table 3. Dosage of the preparation Hydroxychlorochin in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовая доза Hydroxychlorochin, мг		Число доз/интервал между приемами, ч
	1-й день	2–5-й день	
15–29	100	50	2 / 12
30–49	200	100	2 / 12
Более 50	400	200	2 / 12

или

Таблица 4. Вариант дозировки препарата Hydroxychlorochin у детей

Table 4. Variant dosage of the drug Hydroxychlorochin in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовая доза Hydroxychlorochin в 1–10-й день, мг	Число доз/интервал между приемами, ч
15–29	50	2 / 12
30–49	100	2 / 12
Более 50	200	2 / 12

ферритин > 300 мкг/л с удвоением уровня в течение 24 ч, ферритин > 600 мкг/л и лактатдегидрагеназа > 250 ед/л, D-димер > 1 мг/л).

Противопоказания: аллергия, активный туберкулез, другие острые инфекции.

Продолжительность лечения: однократное введение. Если нет улучшения, то рассматривается введение следующей дозы через 8–12 ч.

Таблица 5. Дозировка препарата Interferon-alfa 2b у детей
Table 5. Dosage of Interferon-alfa 2b in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовую дозу разбавить 2 мл стерильной воды	Число доз/интервал между приемами, ч
Без ограничения	200 тыс. — 400 тыс. МЕ/к или 2–4 мкг/кг с помощью небулайзера	2 / 12

Примечание: в настоящее время препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA). Фаза клинического исследования для COVID-19.

Использование биологической терапии тоцилизумабом, а также другими моноклональными антителами будет подтверждено в клинических испытаниях. Препараты будут показаны при критических состояниях с воспалительным синдромом, с подтвержденным «цитокиновым штормом».

Дозировка препарата указана в табл. 7.

При использовании перечисленных лекарственных препаратов необходимо знать о возможных побочных эффектах и перекрестном взаимодействии с лекарственными веществами других групп. В табл. 8 перечислены возможные состояния пациентов, варианты противовирусного и вспомогательного лечения, возможные комбинации этого лечения с учетом клинического состояния больного.

2. Дополнительное медикаментозное лечение

Глюкокортикостероиды. Применение глюкокортикоидов должно быть ограничено тяжестью системного воспалительного ответа, степенью

Таблица 6. Дозировка препарата Remdesivir у детей
Table 6. Dosage of Remdesivir in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовая доза Remdesivir (инъекция)		Число доз/интервал между приемами, мин
	1-й день	2–10-й день	
10–39	5 мг/кг	2,5 мг/кг	1 / 30
Больше 40	200 мг	100 мг	1 / 30

Таблица 7. Дозировка препарата Tocilizumab у детей
Table 7. Dosage of Tocilizumab in children

Масса тела ребенка, кг	Одноразовая доза	Примечание
<30	12 мг/кг	400 мг тоцилизумаба развести до 100 мл изотоническим раствором натрия хлорида, подать за 90–120 мин
≥ 30	8 мг/кг, максимально 800 мг/дозу	
Взрослые	8 мг/кг, максимально 800 мг/дозу	

дыхательной недостаточности, наличием острого респираторного дистресс-синдрома и прогрессированием изменений на рентгенограмме/компьютерной томограмме легких. Эти препараты не показаны в острой стадии дыхательной недостаточности вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома. Их применение должно длиться не более 3–5 дней. При быстром прогрессировании рекомендуется метилпреднизолон 1–2 мг/кг сут [17]. При септическом шоке, не восприимчивом к введению вазопрессоров, показан гидрокортизон в дозе 2–4 мг/кг внутривенно каждые 6 ч, максимум 200 мг/сут.

Таблица 8. Тип пациента, противовирусное лечение и его возможные комбинации

Table 8. Patient type, antiviral treatment and its possible combinations

Возможные состояния пациента	Противовирусное лечение	Вспомогательное лечение	Примечание
Бессимптомное течение инфекции	Не требуется	Не требуется/обсервация	Карантин дома
Умеренные признаки инфекции	Не требуется	Симптоматическое	Рассмотреть возможность домашнего лечения + ежедневный осмотр/обсервация
Умеренные признаки инфекции + наличие других заболеваний	Lopinavir/Ritonavir Возможно Darunavir + Ritonavir и/или Hydrochlorochin Комбинация в соответствии с клинической картиной	Симптоматическое в соответствии с действующими показаниями/оксигенотерапия	Госпитализация в случае необходимости оксигенотерапии рассмотреть использование интерферона-альфа
Тяжелое течение инфекции Пациент в критическом состоянии (дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ, шок, поражение других органов и т.д.)	Lopinavir/Ritonavir Возможно Darunavir + Ritonavir + Interferon-alfa	Комплексная интенсивная/реанимационная помощь	Госпитализация COVID, отделение реанимации Remdesivir

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Внутривенные иммуноглобулины. Их можно применять при тяжелых состояниях в качестве иммуномодулирующей терапии в низких дозах, однократное введение внутривенных иммуноглобулинов: 100–200 мг/кг [18].

Антибиотики. Используются в случае бактериальной коинфекции, всегда с высоким уровнем прокальцитонина. Рекомендуется отдавать предпочтение целенаправленному лечению антибиотиками с учетом чувствительности микрофлоры. Предпочтительно внутривенное введение [19–21].

Если невозможно целенаправленное лечение, то необходимо начать эмпирическое лечение в соответствии с рекомендациями по лечению внебольничной пневмонии (защищенный аминопенициллин, макролид — азитромицин). В дальнейшем следует отрегулировать лечение в соответствии с результатами микробиологических исследований, а также в соответствии с клиническим состоянием пациента и его реакцией на терапию. У пациентов в критическом состоянии предпочтительна комбинация антибиотиков, которая охватывает все возможные спектры патогенных микроорганизмов [20]. При аспирационной пневмонии также должны быть учтены анаэробные патогены, при подозрении или подтверждении грибковой этиологии добавляют противогрибковые препараты. Лечить внутрибольничные инфекции нужно в соответствии с микробиологической ситуацией данного медицинского учреждения (микробиологическая диагностика) [22].

Профилактика стрессовых язв. Чтобы снизить частоту возникновения стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений, назначаются антагонисты H_2 -рецепторов или ингибиторы протонного насоса. Назначают хелицид (Helicid) 0,5 мг/кг/дозу каждые 12 ч внутривенно [23].

Уменьшение риска венозной эмболии. Оцениваются риск венозной эмболии у пациентов и возможность использования низкомолекулярного гепарина или гепарина у пациентов с высоким риском без противопоказаний (пациенты старше 15 лет, тромбофилический статус и др.) [2, 3].

Селективное антихолинергическое, противокашлевое, другое симптоматическое лечение. Показано для снижения легочной секреции, расслабления гладких мышц в дыхательных путях и подавления кашля [2, 3].

Поддержка питания

Для достижения адекватного поступления в организм энергии может быть рекомендовано энтеральное питание (например, *sipping*) или парентеральное питание, частичное или полное, вводимое периферическим путем или через центральную вену [2, 3].

Психотерапия

Частью лечения пациентов с COVID-19 является также психотерапия, которая служит важной частью лечения и профилактики последствий (в том числе психических) данного заболевания [2, 3].

Критерии выписки пациентов COVID-19 из отделения [2, 3].

Лабораторное подтверждение

Пациент выписывается домой или переводится в стандартное отделение для последующего лечения (соответственно для лечения другого сопутствующего заболевания) при выполнении следующих условий:

- нормальная температура тела более 3 дней,
- значительное улучшение респираторных симптомов,
- дважды, с интервалом не менее 24 ч, отрицательный тест полимеразной цепной реакции на COVID-19.

У пациентов с подозрением изоляция может быть отменена при условии дважды отрицательного результата полимеразной цепной реакции на COVID 19 с интервалом не менее 24 ч.

Действия после выписки [2, 3];

- наблюдение в течение 14 дней в домашних условиях;
- ношение маски, частое проветривание помещения;
- избегания социальных контактов;
- через 2–4 нед обязательный медосмотр.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cruz A., Zeichner S.L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* 2020; 145: (6): e20200834. DOI: 10.1542/peds.2020-0834
2. Suvada J., Jarcuska P. Standard Procedure for Rapid Guidance of Clinical Management of Pediatric and Adult Patients with New Coronavirus 2019 (COVID-19). Revision 1 (Ministry of Health of the Slovak Republic). https://standardnepostupy.sk/_files/200000238-5165751659/SDTP_korona_web.pdf (Ссылка активна на 29.06.2020.)
3. Guideline of the Chief Hygienist of the Slovak Republic in connection with the COVID-19 disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (sixth update). http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4156:usmernenie-hlavneho-hygienika-slovenskej-republiky-v-suvvislosti-s-ochorenim-covid-19-sposobenym-koronavirussom-sars-cov-2-iesta-aktualizacia&catid=250:koronavirussom-sars-cov-2-iesta-aktualizacia&Itemid=153 (Ссылка активна на 29.06.2020.)
4. Dan S., Hui L., Xiao X.L., Han X., Jie R., Fu R.Z., Zhi S.L. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020; 16: 251–259. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4
5. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145: (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702

6. Kunling S., Yonghong Y., Tianyou W., Dongchi Z., Yi J., Run-ming J. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; 16: 223–231. DOI: 10.1007/s12519-020-00343-7
7. Tang G. Perioperative management of suspected/confirmed cases COVID-19. Tutorial 421. Anaesthesia. www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week (Ссылка активна на 20.04.2020.)
8. Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Approved by: Dr Vida Hamilton, HSE National Clinical Advisor and Group Lead, Acute Hospitals. <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/guidelines/specific-antiviral-therapy-in-the-clinical-management-of-acute-respiratory-infection-with-sars-cov-2-covid-19.pdf> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
9. State institute for drug control of Slovakia. Ex tempore medicinal products and preparations potentially used in the treatment of children with diagnosis Covid-19. https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/liekopis/oznamy/lieky-a-pripravky-ex-tempore-potencialne-vyuzitelne-pri-licbe-deti-s-diagnozou-covid-19?page_id=5323 (Ссылка активна на 29.06.2020.)
10. Summaries of evidence from selected experimental therapeutics, as of October 2018. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf?ua=1> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
11. World Health Organization 2019. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim Guidance. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?sequence=1 (Ссылка активна на 29.06.2020.)
12. Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva. <http://giviti.marionegri.it/> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
13. Sinha I., Hey A. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected COVID-19. British Pediatric Respiratory Society. https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_covid19_-_20200319.pdf (Ссылка активна на 29.06.2020.)
14. Summary of Product Characteristic (SPC), state institute for drug control (Slovakia), инструкции по применению отдельных лекарств, институт по контролю лекарств (Словакия). <https://www.sukl.sk> (Ссылка активна на 29.6.2020.)
15. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. Study enrolling hospitalized adults with COVID-19 in Nebraska. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
16. Tang G. Perioperative management of suspected/confirmed cases COVID-19. Tutorial 421. Anaesthesia. www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week (Ссылка активна на 20.04.2020.)
17. Spalek P. Basic principles of corticosteroid treatment in autoimmune neuromuscular disorders. *Neurol Prax* 2011; 12(6): 368–372.
18. European Medicines Agency. 2018. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf (Ссылка активна на 29.06.2020.)
19. Dobrovanov O., Kráľinský K., Kovalchuk VP. Etiologické agens infekcií močových ciest a mikrobiálna rezistencia: retrospektívna štúdia. *Lek Obzor* 2019; 68(7): 186–190.
20. Kráľinský K., Kmečová L., Dobrovanov O. Nová éra antimikrobiálnej terapie. Abstrakty prednášok. 50. celoslovenská pediatrická konferencia s medzinárodnou účasťou Galandové dni. *Pediatrica (Slovakia)* 2018; S3/13: 12–13.
21. Dobrovanov O., Kralinský K., Krčméry V. Začiatok sezóny respiračných infekcií a iníciaľna antibiotická terapia. *Pediatrica (Bratisl.)* 2018; 13(5): 245–250.
22. Колосова Н.Г., Генне Н.А., Дронов И.А. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(1): 125–129. [Kolosova N.G., Geppe N.A., Dronov I.A. Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2019; 64(1): 125–129. (In Russ..)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-125-129
23. Hyrdel R. Peptic ulcer pharmacotherapy. *Via Pract* 2005; 2(6): 321–325.

Поступила: 06.07.20

Received on: 2020.07.06

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.

Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2

С.В. Бельмер¹, Г.В. Волинец², А.В. Горелов³, М.М. Гурова^{4,5}, А.А. Звягин⁶, Е.А. Корниенко⁴, В.П. Новикова⁴, Д.В. Печкуров⁷, В.Ф. Приворотский⁴, А.А. Тяжева⁷, Р.А. Файзуллина⁸, А.И. Хавкин², С.И. Эрдес⁹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минздрава России, Белгород, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2

S.V. Belmer¹, G.V. Volynets², A.V. Gorelov³, M.M. Gurova^{4,5}, A.A. Zvyagin⁶, E.A. Kornienko⁴, V.P. Novikova⁴, D.V. Pechkurov⁷, V.F. Privorotskiy⁴, A.A. Tyazheva⁷, R.A. Fayzullina⁸, A.I. Khavkin², S.I. Erdes⁹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

⁶Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁷Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁹Sechenov 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 врача-педиатра в условиях повседневной практики. Во второй части рекомендаций обсуждаются функциональные нарушения, сопровождающиеся абдоминальной болью: функциональная тошнота и рвота, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, функциональная абдоминальная боль. Уточнены определения, классификация и критерии диагностики функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника с позиции современных представлений. Кроме того, определены актуальные принципы терапии. Диагнозы функциональной тошноты и рвоты, а также функциональной абдоминальной боли редко устанавливаются в отечественной педиатрической практике, в связи с чем представленная подробная информация об этих заболеваниях имеет особое значение для практического врача.

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., 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 2. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 100–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111

A group of experts, leading specialists in the field of pediatric gastroenterology have prepared clinical recommendations for the diagnosis and treatment of functional digestive disorders in children; they have summarized the international recommendations and domestic experience, suggesting the tactics of in everyday pediatrician's practice. The second part of the guidelines discusses functional disorders with abdominal pain: functional nausea and vomiting, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, functional abdominal pain. The authors have clarified the definitions, classification and criteria for the diagnosis of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome taking into account actual concepts. They also have defined current therapeutic principles. The diagnosis of functional nausea and vomiting, as well as functional abdominal pain, is rarely found in our pediatric practice, and therefore the detailed information provided on these diseases is of particular importance for a practitioner.

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., Fayzullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65:(5): 100–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111

Функциональная тошнота и рвота

1. Определение

1.1. Тошнота — это субъективный симптом неприятного ощущения надвигающейся потребности в рвоте, обычно испытываемого в эпигастрии или горле. Рвота — это мощное, активное поступление желудочного и кишечного содержимого в ротовую полость и наружу; при этом сокращаются мышцы живота и грудной клетки (МКБ-X R 11; Rome IV H1b). Рвоту следует отличать от регургитации (срыгивания) и руминации (Rom IV) [1, 2]. Данная форма функциональных расстройств у детей в Римских критериях выделена впервые [2, 3].

2. Эпидемиология

2.1. В литературе отсутствуют данные по распространенности изолированной тошноты и изолированной рвоты, а также сочетания этих симптомов у детей [1, 2].

2.2. Имеются отдельные сообщения, в которых функциональная тошнота и функциональная рвота встречались у 0,7% детей в возрасте 8–18 лет, функциональная тошнота у 3,4% [4–7].

3. Классификация

Не разработана.

4. Патофизиология

4.1. Тошнота и рвота возникают в результате сложных взаимодействий между желудочно-ки-

шечным трактом, центральной нервной системой и вегетативной нервной системой. Аfferентные пути из желудочно-кишечного тракта через блуждающий нерв, вестибулярную систему и триггерную зону хеморецептора проецируются на ядро солитариуса, которое передает сигналы на центральный генератор паттернов, чтобы инициировать множественные нисходящие пути, что приводит к симптомам тошноты и рвоты [6].

Полученные в последнее время данные показывают, что, несмотря на тесную связь, центральные пути тошноты и рвоты частично различаются и тошнота больше не считается только предпоследней стадией рвоты, а также центральный путь хронической тошноты отличается от такового при острой тошноте и очень похож на путь нейропатической боли [6].

4.2. Нарушения вегетативной нервной системы имеют большое значение для формирования указанных расстройств. Некоторые пациенты с функциональной тошнотой и рвотой испытывают такие симптомы, как потливость, головокружение, бледность, тахикардия. Некоторые дети испытывают тошноту только рано утром, а когда они «спят подольше», тошнота не возникает (Rome IV).

5. Диагностика

5.1. Диагностические критерии функциональной тошноты включают соответствие всем следую-

© 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

Волынец Галина Васильевна — рук. 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., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Горелов Александр Васильевич — чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., рук. отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии, проф. кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета 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 Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119992 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2

щим критериям в течение последних не менее 2 мес перед диагностикой (Rome IV) [1,2]:

- беспокоящая тошнота как преобладающий симптом, возникающий по крайней мере дважды в неделю и, как правило, не связанный с приемом пищи;

- не постоянно ассоциируется с рвотой;

- после надлежащей оценки тошнота не может быть полностью объяснена другими медицинскими состояниями.

5.2. Диагностические критерии функциональной рвоты включают соответствие всем следующим критериям в течение последних не менее 2 мес перед диагностикой (Rome IV) [1, 2]:

- в среднем 1 эпизод рвоты или более в неделю;

- отсутствие самоиндуцированной рвоты или критериев расстройства пищевого поведения либо руминации;

- после надлежащей оценки рвоты не может быть полностью объяснена другими медицинскими состояниями.

5.3. В Римских критериях IV функциональная тошнота и функциональная рвота рассматриваются как отдельные события, но пациенты с хронической тошнотой обычно жалуются на умеренную рвоту с различной частотой. Наличие сильной рвоты в дополнение к тошноте представляет собой иную ситуацию, при которой следует исключать заболевания центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (Rome IV) (см. дифференциальную диагностику).

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования [1, 2]

6.1. К методам обследования детей с функциональной тошнотой и функциональной рвотой на первом уровне относятся общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови (электролиты, кальций, кортизол, гормоны щитовидной железы, липаза, амилаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин, глюкоза) [мнение экспертов].

6.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

6.3. При наличии рецидивирующей рвоты на втором уровне осуществляют рентгеноскопию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, рентгенографию брюшной полости для исключения кишечной непроходимости и нарушения моторики.

6.4. Может быть проведена эзофагогастродуоденоскопия.

6.5. По показаниям — магнитно-резонансная томография головного мозга.

7. Дифференциальный диагноз

7.1. С заболеваниями желудочно-кишечного тракта (мальротация, гастропарез, псевдообструкция, заболевания желчного пузыря, поджелудочной

железы, печени, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки).

7.2. С заболеваниями нервной системы: опухоли головного мозга и др.

7.3. Нарушения психологического состояния (тревожность, депрессия, астения, др.).

8. Лечение

8.1. Применение противорвотных препаратов различных классов (прокинетиков) [мнение экспертов]:

- блокатора допаминовых рецепторов домперидона в виде суспензии, таблеток для рассасывания, таблеток внутрь;

- блокатора допаминовых D₂-рецепторов метоклопрамида внутримышечно, внутривенно, внутрь, длительностью до 5 дней; может вызывать серьезные побочные эффекты в виде нарушения функции центральной нервной системы (сонливость, экстрапиримидные расстройства, беспокойство);

- агониста периферических δ-, μ- и κ-опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта тримебутина в таблетках или в виде суспензии: принимают внутрь. Детям 3–5 лет — по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет — по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет — по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки.

8.2. При неэффективности прокинетиков может использоваться противорвотный препарат, антагонист 5HT₃-рецепторов — ондансетрон 0,3–0,4 мг/кг внутривенно каждые 4–6 ч (максимально до 20 мг) [мнение экспертов].

8.3. Коррекция психологических нарушений у детей с явными психологическими коморбидными проблемами [2].

8.4. Психотерапия.

9. Показания к госпитализации

9.1. Рецидивирующая рвота.

9.2. Наличие крови в рвотных массах.

9.3. Невозможность обследования в амбулаторно-поликлинических условиях.

9.4. Неэффективность лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Функциональная диспепсия

1. Определение

1.1. Функциональная диспепсия (МКБ-Х К30) — симптомокомплекс, боль в эпигастральной и/или околопупочной области в сочетании с 1 симптомом и более:

- чувство переполнения в животе после приема пищи;

- раннее насыщение;

- тошнота;

- в отсутствие органических, системных или метаболических заболеваний, которыми можно было бы объяснить эти проявления [2].

1.2. Только частота, периодичность и продолжительность симптомов позволяют диагностировать

функциональное расстройство органов пищеварения, в частности функциональную диспепсию (1 раз в неделю, не менее 2 мес подряд) [2, 8].

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность функциональной диспепсии у детей и взрослых в разных странах сильно варьирует, что связано с различными диагностическими критериями, разной интерпретацией выраженности симптомов. Среди европейцев функциональная диспепсия встречается у 20% лиц, в США — у 29%, а в Корее — у 11% [8, 9].

2.2. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации различные формы функциональных расстройств органов пищеварения диагностируют у 30–40% детей, у 11,8–46% из них отмечается функциональная диспепсия [10, 11].

3. Классификация

С целью большей объективизации диагноза целесообразно определение варианта функциональной диспепсии по преобладающей симптоматике. Выделяют 2 основных варианта функциональной диспепсии [2]:

1). Постприандиальный дистресс-синдром (синдром постприандиального дискомфорта), включающий чувство переполнения после еды или раннее насыщение, которое опережает обычное время окончания приема пищи. В качестве дополнительных рассматриваются такие симптомы, как вздутие в верхних отделах живота, послеобеденная тошнота или чрезмерная отрыжка.

2). Синдром эпигастральной боли, который включает боль, достаточно сильную, чтобы препятствовать занятию повседневными делами. Боль локализуется в эпигастрии или околопупочной области, не распространяясь в другие отделы (за грудину, в боковые или нижние отделы живота), не уменьшается после дефекации или отхождения газов.

3). Смешанный вариант функциональной диспепсии.

4. Этиология и патогенез

4.1. В развитии функциональной диспепсии, как и при других формах функциональных расстройств органов пищеварения, проявляющихся абдоминальной болью, играют роль факторы, нарушающие моторику и регуляцию в системе оси головной мозг — желудочно-кишечный тракт, вызывающие висцеральную гиперчувствительность, нарушение мукозального гомеостаза, а также имеет значение генетическая предрасположенность [2, 6, 12–16].

4.2. Этиологическими факторами функциональной диспепсии являются социальная дезадаптация, психологическое напряжение, стресс, утомление, нарушение режима сна, учебы и отдыха [14, 16].

4.3. К факторам, нарушающим мукозальный гомеостаз, относятся прием лекарственных препаратов (противовоспалительные, антибиотики), пищевая аллергия, инфекция *Helicobacter pylori* [8, 9, 16].

4.4. Около 20% случаев функциональной диспепсии развиваются в исходе острых кишечных инфекций и пищевых токсикоинфекций [11, 16].

4.5. В генезе симптомов функциональной диспепсии принимают участие нарушения моторики гастродуоденальной зоны: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, нарушение желудочной аккомодации, замедление эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки.

Воспаление слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки минимальной степени активности возможно при функциональной диспепсии и не противоречит этому диагнозу. Вследствие комплекса механизмов формируется висцеральная гиперчувствительность стенок желудка и двенадцатиперстной кишки, которая приводит к возникновению и персистированию симптомов под влиянием любых стимулов [14, 15].

4.6. Функциональная диспепсия может выступать как гастроэнтерологическая «маска» синдрома вегетативных дисфункций отдельно или в сочетании с проявлениями дисфункции других отделов пищеварительной системы или других систем организма [мнение экспертов].

4.7. Один из возможных механизмов развития функциональной диспепсии — нарушение секреции гуморального регулятора органов пищеварения грелина — пептида, синтезируемого энтероэндокринными клетками, который активирует моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочную секрецию, а также вызывает чувство голода, стимулируя аппетит через прямое воздействие на центральную нервную систему [17]. Кроме того, в развитии моторных нарушений при функциональной диспепсии может иметь значение изменение уровня гастрина и холецистокинина.

4.8. Инфекция *H. pylori* может играть определенную роль в развитии симптомов диспепсии, способствуя изменению желудочной секреции и усилению висцеральной гиперчувствительности. Однако нет доказательств, что ассоциированный с *H. pylori* гастрит вызывает симптомы диспепсии [2, 18].

5. Диагностика

5.1. Функциональная диспепсия — клинико-анамнестический диагноз. Данные клинические признаки должны проявляться с достаточной интенсивностью, чтобы повлиять на повседневную деятельность пациента, т.е. «причинять беспокойство» [2, 18].

5.2. После полного обследования должно быть уточнено, что симптомы не могут объясняться другими патологическими состояниями [2].

5.3. Наличие хотя бы одного из следующих симптомов тревоги у детей требует более углубленного диагностического поиска:

1) семейный анамнез,отягощенный по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии или язвенной болезни;

- 2) дисфагия, одинофагия;
- 3) рецидивирующая рвота;
- 4) признаки желудочно-кишечного кровотечения;
- 5) артрит;
- 6) необъяснимая потеря массы тела;
- 7) замедление линейного роста;
- 8) задержка пубертатного периода;
- 9) необъяснимая лихорадка [2];
- 10) наличие в крови признаков воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ) [14];

11) к симптомам тревоги также следует отнести неэффективность стандартной терапии «функционального расстройства» в течение 2 нед.

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования

6.1. К обязательным методам обследования детей с функциональной диспепсией относятся общий анализ крови, анализ мочи; ультразвуковое исследование брюшной полости (позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключить хирургическую патологию).

6.2. Методы обследования второй линии включают биохимический анализ крови (С-реактивный белок, сывороточное железо), анализ кала на скрытую кровь (fecal immunochemical test), анализ кала на цисты лямблий/ПЦР кала на антигены лямблий, ультразвуковое исследование органов малого таза (девочки-подростки), лактулозный дыхательный тест.

6.3. К проведению эзофагогастродуоденоскопии следует подходить дифференцировано, это исследование не позволяет достоверно судить о наличии хронического гастрита и его форме. Хронический гастрит — морфологический диагноз, а биопсия слизистой оболочки желудка крайне редко проводится детям в широкой клинической практике. Гипердиагностика гастрита способствует полипрагмазии, затрудняет выявление истинной причины диспепсии [2, 18].

Отечественными авторами предлагается следующий алгоритм определения показаний для эзофагогастродуоденоскопии:

- эпидемиологические (мужской пол, подростковый возраст, семейный анамнез, отягощенный по язвенной болезни);
- клинические (ночные боли, голодные боли, редкая сильная боль);
- неэффективность стандартной терапии в течение 2 нед.

6.4. Кроме того, очевидно, что эзофагогастродуоденоскопию необходимо проводить при наличии у ребенка симптомов «тревоги» [2].

6.5. Обследование в целях выявления *H. pylori* детей с функциональной диспепсией показано в случае, если при выявлении возбудителя обоснована эрадикационная терапия (отягощенная по язвенной болезни наследственность, рак желудка, рефрактерная железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, желание пациента

и его родителей после обсуждения с врачом потенциального риска побочных эффектов и пользы от предполагаемого лечения) [19].

7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику функциональной диспепсии, относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эозинофильный эзофагит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, инфекции мочевой системы, иные формы функциональных расстройств органов пищеварения, протекающие с абдоминальными болями.

8. Лечение

8.1. Лечение больных с функциональной диспепсией включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и психотерапевтических методов лечения. Питание должно быть полноценным, но нужно исключить содержащие кофеин, острые, жирные продукты, рекомендуется избегать обильных приемов пищи, ужин — не менее чем за 3 ч до сна. Следует помнить, что прием нестероидных противовоспалительных средств способствует сохранению и усилению симптомов диспепсии. Необходимо устранение психологических факторов, которые могут способствовать усилению симптомов диспепсии [2, 16, 20, 21].

8.2. Важная роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе функциональной диспепсии послужила основанием для применения прокинетики и спазмолитиков. Прокинетик домперидон вызывает блокаду периферических дофаминовых рецепторов, что предотвращает расслабление гладкой мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника, в норме вызываемое дофамином. Тем самым повышается тонус сфинктеров пищевода, желудка и верхних отделов кишечника, ускоряется их опорожнение за счет усиления холинергических влияний [22].

8.3. Применение блокатора центральных дофаминовых рецепторов метоклопрамида при функциональной диспепсии нецелесообразно в связи с выраженными побочными эффектами [инструкция к препарату].

8.4. Тримебутин — агонист периферических δ -, μ - и κ -опиоидных рецепторов действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. У пациентов с функциональной диспепсией применение тримебутина обосновано его способностью увеличивать давление в нижнем пищеводном сфинктере, нормализовать скорость опорож-

нения желудка, инициировать III фазу мигрирующего моторного комплекса. Тримебутин в таблетках или в виде суспензии принимают внутрь. Детям 3–5 лет — по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет — по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет — по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением действующего вещества, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки. Курс 4 нед [23–25].

8.5. Положительный эффект от применения ингибиторов протонного насоса в лечении функциональной диспепсии, в основном при синдроме эпигастральной боли, имеет высокий уровень доказательности. Ингибиторы протонного насоса применяют обычно в стандартных дозировках, однако в резистентных случаях могут быть назначены и в более высоких дозах [2, 19]. Следует отметить, что ни у одного из препаратов — ингибиторов протонного насоса, зарегистрированных в России, в перечне показаний нет функциональной диспепсии, поэтому допустимо назначение данных препаратов только при сочетании функциональной диспепсии с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

8.6. Рекомендуется применение антацидов (например, лекарственного средства, содержащего комбинацию магалдрата и симетикона) как препаратов, снижающих периферическую гиперчувствительность за счет кислотонейтрализующих и мукоцитопротективных свойств. Однако эффективность монотерапии антацидами не доказана, в ряде исследований она не отличается от эффекта плацебо [2, 9, 26, 27].

8.7. В случае торпидности к терапии перечисленными средствами рекомендуются низкие дозы трициклических антидепрессантов (амитриптилин и имипрамин) [2]. В качестве седативных более безопасны средства растительного происхождения (на основе валерианы, пустырника).

8.8. Обоснованность антихеликобактерной терапии для купирования симптомов диспепсии сомнительна, в то же время у отдельных больных она способствует стойкому устранению симптомов [18, 22].

8.9. В дополнение к медикаментозной терапии активно используются физические методы лечения: питье гидрокарбонатно-хлоридных натрий-кальциевых вод малой и средней минерализации; интерференц-терапия, электросон, гальванизация воротниковой области по Щербаку, амплипульс-терапия [28].

8.10. Продолжительность основного курса лечения должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов функциональной диспепсии выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», поддерживающая терапия в половинных дозах) [мнение экспертов].

8.11. При сохранении диспепсических симптомов на фоне гастроэнтерологического лечения необ-

ходимы повторная тщательная оценка имеющихся данных и более углубленное обследование. При подтверждении первоначального диагноза функциональной диспепсии может ставиться вопрос о дополнительной консультации психотерапевта/психиатра и назначении соответствующей терапии [мнение экспертов].

9. Показания к госпитализации

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Синдром раздраженного кишечника

1. Определение

1.1. Синдром раздраженного кишечника (МКБ-10 K58) — симптомокомплекс, характеризующийся ненормальной частотой стула (4 раза в день или более либо 2 в неделю и менее), нарушением формы и консистенции стула (сегментированный/жесткий или разжиженный/водянистый), нарушением акта дефекации (дополнительное усилие, императивность позывов), наличием в кале слизи и вздутия живота [28].

1.2. Обязательными условиями диагноза синдрома раздраженного кишечника является связь указанных симптомов, прежде всего абдоминальной боли, с актом дефекации: улучшение состояния после дефекации, связь болей с изменениями в частоте или консистенции стула.

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность синдрома раздраженного кишечника в зависимости от региона мира варьирует от 10 до 25% [29].

2.2. В России этот показатель составляет примерно 15% [30].

2.3. Синдром раздраженного кишечника можно назвать заболеванием молодого и среднего возраста, так как среди пациентов преобладают люди, не достигшие 50 лет [31, 32].

2.4. В детском возрасте синдром раздраженного кишечника встречается у 1/4 детей до 6 лет с функциональными расстройствами органов пищеварения, протекающими с абдоминальными болями. Как правило, в этой возрастной группе синдром раздраженного кишечника развивается в исходе острых кишечных инфекций. Подъем заболеваемости синдромом раздраженного кишечника так же приходится на подростковый возраст [33].

3. Классификация

В зависимости от доли времени, в течение которого наблюдаются изменения стула того или иного характера (запор или диарея), синдром раздраженного кишечника подразделяется на следующие варианты:

А. Синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C, СРК-З),

Б. Синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D, СРК-Д),

В. Смешанный синдром раздраженного кишечника (IBS-M, СРК-См).

Врачу не всегда удается четко определить клинический вариант, так как симптомы диареи и запора часто неправильно интерпретируются самим больным, поэтому целесообразно выделять подтипы только при проведении исследований.

Кроме того, в последние годы получила распространение классификация синдрома раздраженного кишечника, основанная на этиологических факторах: постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК); вариант, связанный с непереносимостью пищевых продуктов и классический синдром раздраженного кишечника, индуцированный стрессом.

Выделяют синдром раздраженного кишечника легкой, умеренно-тяжелой и тяжелой степени, тяжесть расстройства определяет тактику ведения пациента и в конечном итоге объем медицинских мероприятий.

4. Этиология и патогенез

4.1. Синдром раздраженного кишечника считается расстройством регуляции оси головной мозг — кишечник: нарушения нейрогуморальной регуляции моторики органов пищеварения, связанные с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью [13].

4.2. В последние годы к этим ключевым позициям прибавилось воспаление. С одной стороны, воспаление может быть вторичным, т.е. последствием нарушений моторики, приводящих к изменению состава внутренней среды в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. С другой стороны, оно может входить в структуру самого заболевания, обнаруживая при этом черты, отличающие его от других воспалительных заболеваний кишечника. Данный феномен получил в англоязычной научной литературе обозначение, которое можно перевести как «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation) [34, 35].

4.3. Рассматриваемое воспаление может быть последствием инфекционного процесса (острой кишечной инфекции при так называемом постинфекционном синдроме раздраженного кишечника), но также может быть обусловлено изменениями в составе микрофлоры кишечника, нейрогуморальными механизмами (в том числе стрессом) или пищевой аллергией [2].

5. Диагностика

Согласно Римским критериям IV для постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника необходимы следующие условия:

5.1. Абдоминальная боль отмечается по меньшей мере 1 раз в неделю, на протяжении не менее 2 мес и связана с одним из следующих пунктов:

- а) с актом дефекации;
- б) с изменением частоты дефекации;
- в) с изменением формы и консистенции стула.

5.2. У детей с запорами боль не проходит после излечения запоров (дети, у которых боль проходит,

имеют функциональные запоры, это не синдром раздраженного кишечника)

5.3. После полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть объяснены другими патологическими состояниями.

6. Лабораторно-инструментальная диагностика

6.1. Исключение симптомов тревоги — общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма с целью исключения воспалительных поражений кишечника, ферментативной недостаточности, косвенных признаков синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке; ультразвуковое исследование органов брюшной полости для уточнения состояния печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключения хирургической патологии.

6.2. Обследование второй линии включает:

- биохимический анализ крови (С-реактивный белок, общий белок и белковые фракции, диастаза);
- определение уровня фекального кальпротектина;
- эластаза-1 в кале;
- водородный дыхательный тест;
- анализ крови на антитела к гельминтному комплексу, ПЦР кала на антигены лямблий;
- фиброколоноскопия при наличии «симптомов тревоги», торпидности к терапии.

7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику синдрома раздраженного кишечника, относят воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), гастроинтестинальную форму пищевой аллергии, глистную инвазию, заболевания поджелудочной железы, целиакию.

8. Лечение

8.1. Коррекция психоневрологического статуса, режима дня. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 ч в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы синдрома раздраженного кишечника. При коррекции образа жизни следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, так как избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной возникновения болевого абдоминального синдрома [35].

8.2. Диетотерапия — важный элемент лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Необходимо ограничить короткоцепочечные углеводы (диета FODMAP), ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты — изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит), глютенсодержащие продукты.

Для предотвращения избыточного газообразования и вздутия живота при употреблении овощей, бобовых и зерновых (например, белой, красной, цветной и брюссельской капусты, кольраби, брокколи, лука, чеснока, моркови, петрушки, сладкого перца, салатов, огурцов, кукурузы, свеклы, спаржи, муки и мучных изделий (особенно из цельных семян зерновых), фисташек, семян кунжута, сои и соевых продуктов, отрубей) может применяться фермент альфа-галактозидаза (по 1–3 таблетки, содержащих по 5 мг активного компонента альфа-галактозидазы, с первыми порциями пищи).

8.2. Тримебутин — агонист периферических δ -, μ - и κ -опиоидных рецепторов действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. Тримебутин в таблетках или в виде суспензии принимают внутрь. Детям 3–5 лет — по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет — по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет — по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением действующего вещества, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки. Курс 4 нед.

8.3. При спастических состояниях — миотропные (папаверин) или вегетотропные (гиосцина бутаил бромид) спазмолитики.

8.4. Этапная коррекция нарушений микробиоценоза: кишечная деконтаминация при синдроме раздраженного кишечника с диареей — нитрофураны (нифуроксазид, нифуратель), сахаромиды буларди, затем курс мультиштаммовых пробиотиков, например, пробиотический комплекс, содержащий комбинацию штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*.

8.5. При синдроме раздраженного кишечника с диареей — энтеросорбенты (смектиты, полисорб).

8.6. При синдроме раздраженного кишечника с запорами — препараты полиэтиленгликоля, лактулозы, лактитола. Лактитол — осмотическое слабительное с пребиотическим эффектом. Попадая в толстую кишку лактитол расщепляется сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к повышению осмотического давления в толстой кишке, увеличению объема каловых масс, их размягчению, облегчению дефекации и нормализации работы кишечника. Большое количество масляной кислоты, которое образуется при расщеплении лактитола, оказывает положительное влияние на трофику колоноцитов и способствует восстановлению кишечного барьера [36, 37].

9. Показания к госпитализации.

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Функциональная абдоминальная боль

1. Определение

1.1. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений (ФАБ, FAP-NOS) (МКБ-X R10) — продолжительная или часто рецидивирующая боль, локализованная в околопупочной области или в других областях живота, наблюдающаяся на протяжении более 2 мес, при частичном или полном отсутствии связи между болью и физиологическими событиями (прием пищи, дефекация и др.), сопровождающаяся незначительной потерей повседневной активности, отсутствием органических причин боли и диагностических признаков других функциональных гастроэнтерологических нарушений [38].

1.2. Интенсивность, характер боли, частота приступов разнообразны.

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность данного симптомокомплекса среди взрослого населения составляет по разным источникам 0,5–2%, чаще страдают женщины [39].

2.3. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений отмечается у детей школьного возраста в 2,7% случаев в Колумбии, 4,4% в Шри-Ланке, 1,2% в США и 2% в Германии [40].

2.4. В России у детей в структуре болевого синдрома функциональная абдоминальная боль составляет 40%, преимущественно это дети дошкольного и младшего школьного возраста [14].

3. Классификация

Не разработана.

4. Этиология и патогенез

4.1. Феномен боли при функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений обусловлен усилением ее восприятия в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации (в меньшей степени) и ее недостаточного нисходящего подавления (в большей степени) [39].

4.2. Процессу амплификации болевых ощущений при функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений способствует ряд факторов, к которым относят прежде всего психические стрессы [41]. Существуют доказательства связи между психологическим стрессом и хронической абдоминальной болью в детском и подростковом возрасте. Хроническая абдоминальная боль ассоциируется со стрессовыми жизненными ситуациями, такими как развод родителей, госпитализация, страхи, жестокое обращение, проблемы в школе [42].

4.4. У больных с функциональной абдоминальной болью без других специфических проявлений часто выявляются депрессия и повышенный уровень тревоги [38].

4.5. В патогенезе функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений

отсутствует висцеральная гиперчувствительность и взаимосвязь с характером питания, перенесенной пищевой токсикоинфекцией [39, 41].

5. Диагностика

Для постановки диагноза функциональной абдоминальной боли необходимо наличие следующих критериев:

- эпизодическая или продолжительная абдоминальная боль, преимущественно в околопупочной зоне, которая не связана с физиологическими причинами (прием пищи, дефекация, менструация);
- недостаточно критериев для установления диагноза синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии или абдоминальной мигрени;
- после полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть объяснены анатомическими, структурными, воспалительными или метаболическими причинами;
- перед постановкой диагноза симптомы должны беспокоить как минимум 2 мес не реже одного раза в неделю.

6. Лабораторно-инструментальное обследование

6.1. Обследования первой линии:

- общий анализ крови, мочи;
- копрограмма, включая обследование на гельминтозы и простейшие;
- ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, органов малого таза.

Наличие симптомов тревоги требует углубленного диагностического поиска (см. раздел «Функциональная диспепсия») [38].

6.2. Обследования второй линии (при неэффективности, проводимой в течение 2 нед терапии болевого синдрома).

- иммуноферментный анализ крови для выявления гельминтов и лямблий/ПЦР кала на антигены лямблий;
- анализ крови на С-реактивный белок, аланин- и аспартаминотрансферазу, билирубин, холестерин, гамма-глутамилтранспептидазу, амилазу, липазу;
- анализ уровня кальпротектина в кале;
- компьютерная томография, магнитно-резонансная томография;
- электроэнцефалография;
- эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия;
- доплерография сосудов брюшной полости (для исключения стеноза чревного ствола);
- диагностическая лапароскопия;
- рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием;
- консультация невролога, психиатра, психолога, хирурга;
- консультация гинеколога с обследованием по профилю.

7. Дифференциальный диагноз

Так как при функциональной абдоминальной боли отсутствует видимая связь с физиологическими про-

цессами (прием пищи, дефекация, менструация) и они не сопровождаются иными гастроэнтерологическими симптомами, указывающими на поражение желудочно-кишечного тракта, диагностический поиск достаточно широкий и охватывает, помимо заболеваний пищеварительной системы, болезни мочеполовой, нервной, костно-мышечной и иммунной системы:

- заболевания мочевой системы;
- запоры и их осложнения;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- воспалительные заболевания кишечника;
- побочное действие лекарственных средств;
- альгодисменорея, другая гинекологическая патология;
- болезни сердца и сосудов;
- грыжи, в том числе межпозвоночные;
- хронический гепатит;
- психогенные причины болей;
- опухоли брюшной полости, головного и спинного мозга;
- вегето-висцеральный синдром при неврологических заболеваниях;
- нарушения обмена веществ (порфирия, периодическая болезнь).

8. Лечение

8.1. Важное место занимает установление правильных взаимоотношений между врачом и ребенком, а также его родителями, включающее обучение больных детей, их переубеждение, преодоление негативизма и повышение ответственности больных за результаты лечения.

8.2. Обучение детей и их родителей предполагает объяснение им (на доступном уровне) механизмов появления у них болевых ощущений, а также анализ факторов, которые способствовали их возникновению или усилению.

8.3. Терапия первой линии включает назначение спазмолитиков (тримебутин, дротаверин, мебеверин, гиосцина бутилбромид).

8.4. При неэффективности терапии спазмолитиками можно дополнить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (ибупрофен, кетопрофен).

8.5. При устойчивых к лечению болях в животе назначаются психотропные средства (амитриптилин, сертралин, тералиджен), оказывающие положительный эффект за счет влияния на центральные механизмы регуляции восприятия боли; обязательна консультация психотерапевта [43].

8.6. Медикаментозное лечение целесообразно дополнить когнитивной, поведенческой, гипнотерапией и другими видами психотерапии [44].

8.7. Продолжительность лечения функциональной абдоминальной боли может достигать 6–12 мес.

9. Показания к госпитализации

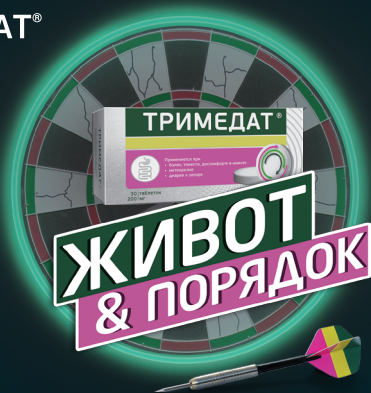
9.1. Наличие «симптомов тревоги».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. М., 2016; 136–137. [Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Roman IV recommendations for the diagnosis and treatment of functional gastroenterological disorders. Manual for doctors. Moscow, 2016; 136–137. (in Russ.)]
2. Hyams 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: org/10.1053/j.gastro.2016.02.015
3. Koppen I.J., Nurko S., Saps M., Di Lorenzo C., Benninga M.A. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 193–201. DOI: 10.1080/17474124.2017.1282820
4. Kovacic K., Miranda A., Chelimsky G., Williams S., Simpson P., Li B. Chronic idiopathic nausea of childhood. *J Pediatr* 2014; 164(5): 1104–1109. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.046
5. Saps M., Velasco-Benítez C.A., Langshaw A.H., Ramírez-Hernández C.R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr* 2018; 199: 212–216. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.037
6. Singh P., Kuo B. Central Aspects of Nausea and Vomiting in GI Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016; 14(4): 444–451. DOI: 10.1007/s11938-016-0107-x
7. Trivić I., Hojsak I. Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018; 21(4): 264–270. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.4.264
8. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
9. Shcherbak V.A. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with the syndrome of dyspepsia in the Trans-Baikal Territory. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2017; 64(Suppl.1): 570.
10. Данные Департамента развития медицинской помощи и курортного дела ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, 2011. <http://mednet.ru/index.php> [Data from the Department of medical care and resort development of the Federal state University «Central research Institute of health organization and Informatization» of the Ministry of health, 2011. Electronic resource: <http://mednet.ru/index.php> (in Russ.)]
11. Печкуров Д.В., Щербakov П.Л., Казанова Т.И. Синдром диспепсии у детей. М., Медпрактика-М 2007; 143. [Pechkurov D.V., Shcherbakov P.L., Kaganova T.I. Dyspepsia syndrome in children. Moscow, Medpraktika-M, 2007; 143. (in Russ.)]
12. Печкуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжеева А.А. Содержание интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией. *Вопросы детской диетологии* 2016; 14(2): 29–31. [Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. The content of interleukin-1 in gastric mucus in children with functional dyspepsia. *Voprosy detskoi dietologii* 2016; 14(2): 29–31. (in Russ.)]
13. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol* 2016; 150(6): 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterol* 2006; 130: 1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008
15. Chitkara D.K., Camilleri M., Zinsmeister A.R., Burton D., El-Youssef M., Freese D. et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005; 146: 500–505. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.11.031
16. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170–181. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04003.x
17. Akamizu T., Iwakura H., Ariyasu H., Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Peptides* 2010; 1: 1–6. DOI: 10.1155/2010/548457
18. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2(138): 3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abduganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Avalueva E.B. et al. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreements). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 2(138): 3–21. (in Russ.)]
19. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K., Bontems P., Cadranet S., Casswall T. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(6): 991–1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594
20. Нижевич А.А., Валеева Д. С., Сатаев В.У., Гафурова К.А., Ахмадеева Э.Н., Ахметшин Р.З. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии* 2017; 15(3): 5–11. [Nizhevich A.A., Valeeva D. S., Sataev V.U., Gafurova K.A., Ahmadeeva E.N., Ahmetshin R.Z. Modern approaches to the treatment of functional dyspepsia in childhood. *Voprosy detskoi dietologii* 2017; 15(3): 5–11. (in Russ.)]
21. Browne P.D., Nagelkerke S.C.J., van Etten-Jamaludin F.S., Benninga M.A., Tabbers M.M. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(12): 1195–1208. DOI: 10.1080/17512433.2018.1540298
22. PRAC recommends restricting use of domperidone Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting 07 March 2014 EMA/129231/2014. The way of access: www.ema.europa.eu
23. Xiping Z., Hongpeng X. Cerekinon's effect on esophageal dynamics in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease through esophageal manometry. *China Medical Equipment* 2007; 8: 16–20.
24. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Menten T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Medicine* 1999; 13(4): 231–234. DOI: 10.1007/BF03164897
25. Boige N., Cargill G., Mashako L., Cezard J.P., Navarro J. Trimebutine-induced phase III-like activity in infants with intestinal motility disorders. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1987; 6(4): 548–553. DOI: 10.1097/00005176-198707000-00010
26. Kim B.J., Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 25(1): 27–35. DOI: 10.5056/jnm18162
27. Keita Å.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 66–71. DOI: 10.1016/j.coph.2018.08.011
28. Мельцева Е.М., Кулик Е.И., Олексенко Л.Л., Дусалева Т.М., Ревенко Н.А. Физические методы лечения функциональной диспепсии у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016; 22(4): 49–57. [Mel'tseva E.M., Kulik E.I., Oleksenko L.L., Dusaleeva T.M., Revenko N.A. Physical methods of treatment of function-

- al dyspepsia in children. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2016; 22(4): 49–57. (in Russ.)]
29. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника. Consilium Medicum 2016; 18(8): 75–78. [Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Russ I.S., Andreev D.N., Parcvania-Vinogradova E.V. Diet therapy with reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (fodmap) for irritable bowel syndrome. Consilium Medicum 2016; 18(8): 75–78. (in Russ.)]
 30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: Актуальные вопросы ведомственной медицины. М., 2012; 83–88. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Senina Yu.S. Irritable bowel syndrome in the practice of a gastroenterologist. In: Topical issues of departmental medicine. Moscow, 2012; 83–88. (in Russ.)]
 31. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 712–721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
 32. Печкуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжева А.А. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии 2015; 13(2): 11–15. [Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. Age-related features of functional disorders of the gastrointestinal tract, manifested by abdominal pain, from the perspective of a biopsychosocial model. Voprosy detskoj dietologii 2015; 13(2): 11–15. (in Russ.)]
 33. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterol 2004; 126: 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
 34. Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 163–173. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4
 35. Johannesson E., Simrén M., Strid H., Ringström G. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2011; 106: 915–922. DOI: 10.1038/ajg.2010.480
 36. Nath A., Haktanirlar G., Varga Á., Molnár M.A., Albert K., Galambos I. et al. Biological activities of Lactose-derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal system. Meditsina 2018; 54(2): 18. DOI: 10.3390/medicina54020018
 37. Chen C., Li L., Wu Z., Chen H., Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. J Infect 2007; 54(1): 98–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.11.013
 38. Sperber A.D., Drossman D.A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 514–524. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x
 39. Devanarayana N.M., Mettananda S., Liyanarachchi C., Nanayakkara N., Mendis N., Perera N., Rajindrajith S. Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53: 659–665. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182296033
 40. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrescu D.L., Monnikes H., Naliboff B.D. Functional abdominal

ТРИМЕДАТ®



ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ¹:

1. Спазмолитик

Снимает спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ

2. Прокинетик

Восстанавливает естественный ритм моторики ЖКТ

3. Обезболивающее

Нормализует висцеральную чувствительность



ТРИМЕДАТ® 200 мг

30 таблеток

Для взрослых и детей с 12 лет

Таблетку легко делить

3 3 раза в день



ТРИМЕДАТ® Форте 300 мг

60 таблеток

20 таблеток

Для взрослых и детей с 12 лет

Усиленная форма³:
1 таблетка действует до 12 часов

Удобный прием: 1 таблетка
2 раза в день

Экономия до 30%⁴ за полный курс приема



ТРИМЕДАТ® 100 мг

10 таблеток

3-5 лет:

1/4 таблетки 100 мг
3 раза в день

5-12 лет:

1/2 таблетки 100 мг
3 раза в день

Рекомендованный 4х-недельный курс*

ТРИМЕДАТ® восстанавливает моторику

ЖКТ и желчевыводящих путей

и способствует достижению ремиссии

при функциональных заболеваниях

ЖКТ, которая сохраняется после

окончания лечения**2

* 4х-недельный курс тримебутина рекомендован в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению желчнокаменной болезни (2016 г.) и по лечению дискинезии желчевыводящих путей (2018 г.); ** Исследование проводилось у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди: 1. Яковенко Э.П. и др. Абдоминальные боли: от патогенеза к лечению // Фарматека - 2015. - № 2. - С. 89-95; ИМП Тримедат® ЛП-002527; 2. Яковенко Э.П. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутина в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // Журнал «Лечащий Врач» - 2018. - № 2. - 2014. - С. 56; 3. Таблетки с пролонгированным высвобождением, 300 мг тримебутина в 1 таблетке по сравнению с Тримедат®, таблетки, 200 мг тримебутина в 1 таблетке. ИМП Тримедат® Форте 300 мг, ЛП-004600; 4. По сравнению с 3-мя упаковками Тримедат® Форте 300 мг №20. Отчет IMS Health, средняя розничная цена, декабрь 2019 год.

- pain syndrome. *Gastroenterol* 2006; 130: 1492–1497. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.062
41. *Yacob D., Di Lorenzo C., Bridge J.A., Rosenstein P.F., Onorato M., Bravender T., Campo J.V.* Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders. *J Pediatr* 2013; 163: 767–770. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.033
42. *Drossman D.A.* The physician-patient relationship. In: *Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders*. E. Corazziari (ed.). Milano, 2000; 133–139.
43. *Saps M., Youssef N., Miranda A., Hyman P., Cocjin J., Di Lorenzo C.* Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2009; 137: 1261–1269. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.060
44. *Levy R.L., Langer S.L., Walker L.S., Romano J.M., Christie D.L., Youssef N. et al.* Cognitive behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 946–956. DOI: 10.1038/ajg.2010.106

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.

Элевация сегмента ST в педиатрической практике

Н.С. Рагрина¹, Д.С. Мочихин¹, О.В. Хаит², Е.И. Малинина³, О.А. Рычкова³, М.В. Мазалова⁴¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;²Филиал Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр», Тюмень, Россия;³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия;⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Elevation of ST-segment in pediatric practice

N.S. Ragrina¹, D.S. Mochikhin¹, O.V. Hait², E.I. Malinina³, O.A. Rychkova³, M.V. Mazalova⁴¹Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia;²Tyumen Cardiology Research Center – branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia;³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Считается, что инфаркт миокарда встречается исключительно во взрослой практике. В связи с этим у педиатров отсутствует должная настороженность к данной проблеме. Следует учитывать, что электрокардиографические изменения у детей, характерные для инфаркта миокарда, в ряде случаев являются признаками другой патологии. В статье приведено описание четырех пациентов с различными нозологиями, сопровождающимися подъемом сегмента ST при регистрации электрокардиограммы: с наличием «миокардиального мостика», синдромом Кавасаки, аномальным отхождением левой коронарной артерии, посттравматическим осложнением радикальной коррекции врожденного порока сердца. Обсуждаются трудности дифференциально-диагностического поиска данных нозологий.

Ключевые слова: дети, элевация сегмента ST, аномальное отхождение левой коронарной артерии синдром Кавасаки, оперативная коррекция врожденного порока сердца, осложнение.

Для цитирования: Рагрина Н.С., Мочихин Д.С., Хаит О.В., Малинина Е.И., Рычкова О.А., Мазалова М.В. Элевация сегмента ST в педиатрической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 112–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-112-115

The myocardial infarction is considered to be an adult disease. Therefore, many pediatricians pay little attention to this problem. The electrocardiographic changes in children characteristic of myocardial infarction can be the signs of other pathology. The article describes four clinical cases of various nosologies accompanied by ST-segment elevation: a myocardial bridge, Kawasaki syndrome, abnormal discharge of the left coronary artery, postoperative complication after surgical treatment of congenital heart diseases. The authors discuss the difficulties of differential diagnostic search of those nosologies.

Key words: children, ST-segment elevation, abnormal discharge of the left coronary artery, Kawasaki syndrome, surgical correction of congenital heart disease, complication.

For citation: Ragrina N.S., Mochikhin D.S., Hait O.V., Malinina E.I., Rychkova O.A., Mazalova M.V. Elevation of ST-segment in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 112–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-112-115

Регистрация электрокардиографического феномена – элевации сегмента ST на электрокардиограмме у ребенка – требует дифференциально-диагностического поиска этиологического фактора или триггерного механизма повреждения миокарда, адекватного терапевтического подхода [1, 2]. Ишемия миокарда в детском возрасте не всегда имеет клиническую картину инфаркта миокарда, сравнимую с взрослой симптоматикой, она может быть следствием различной патологии сердечно-сосудистой системы [3]: врожденных аномалий или вос-

палительных изменений коронарных артерий, режес врожденных пороков сердца, первичных кардиомиопатий, опухолей и травмы сердца [4–6].

Клинический случай 1. Пациентка Н., 15 лет, поступила экстренно 03.11.16 с жалобами на давящие боли за грудиной и в эпигастральной области, ощущение инородного тела за грудиной. Из анамнеза заболевания: 02.11.16 во время тренировки ощутила слабость, была однократная рвота. 03.11.16 состояние ухудшилось, появились боли за грудиной и в эпигастрии, нарастала слабость, головокружение,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Рагрина Наталья Сергеевна – врач–детский кардиолог кардиохирургического отделения №2 Областной клинической больницы №1

Мочихин Дмитрий Сергеевич – врач–кардиохирург кардиохирургического отделения №2 Областной клинической больницы №1

625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 10

Хаит Ольга Владимировна – к.м.н., врач–детский кардиолог Тюменского кардиологического научного центра

625026 Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Малинина Елена Игоревна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней лечеб-

ного факультета с курсом аллергологии и иммунологии Тюменского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9987-4899 e-mail: malininale@mail.ru

Рычкова Ольга Александровна – д.м.н., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии Тюменского государственного медицинского университета

625023 Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Мазалова Маргарита Владиславовна – клинический ординатор Научного центра неврологии

125310 Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 80, ст. 1

два эпизода синкопе. При первичном осмотре частота сердечных сокращений 58 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом (SatO_2) 99%, артериальное давление 90/60 мм рт.ст. На электрокардиограмме синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений 41 в минуту, замедление атриовентрикулярного проведения, элевация сегмента ST преимущественно в отведениях III и aVF. Уровень тропонина Т в крови 630 нг/л. Госпитализирована в отделение с подозрением на инфаркт миокарда.

Из анамнеза жизни: с 5 лет занимается фигурным катанием, тренировки ежедневно по 2–3 ч. Наблюдение у детского кардиолога нерегулярное, в 11 лет выявлены недостаточность митрального клапана, синусовая аритмия, преходящее замедление атриовентрикулярного проведения, умеренные нарушения процессов реполяризации по верхушечно-боковой поверхности, снижение толерантности к нагрузкам. Аллергологический анамнез и наследственность не отягощены.

Объективно: при аускультации сердца тоны приглушены. Частота сердечных сокращений 45 в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст. SatO_2 99%.

Лабораторно: уровень тропонинов на 2-е сутки 360 нг/мл, на 5-е сутки — 2000 нг/мл; креатинкиназа и креатинкиназа-МВ не определены. На электрокардиограмме синусовая брадикардия 41 в минуту, замедление атриовентрикулярного проведения, элевация ST в отведениях III, aVF; эхокардиография: гипокинезия переднеперегородочно-верхушечных сегментов левого желудочка; коронарография: в среднем сегменте передней нисходящей артерии «мышечный мостик» со стенозом артерии в систолу до 50%; магнитно-резонансная томография сердца: картина острого инфаркта миокарда перегородочно-апикальных отделов и боковой стенки левого желудочка.

Клинический диагноз: Основной: врожденная аномалия развития коронарных артерий (мышечный мостик в передней нисходящей артерии). Инфаркт миокарда II типа заднебоковой, апикальной локализации, без снижения контрактильной функции левого желудочка от 03.11.16. Осложнение основного: постинфарктный кардиосклероз. Ранняя постинфарктная стенокардия. Функциональный класс I.

В отделении получала консервативную терапию: бисопролол, клопидогрел, кардиомагнил и эзомепразол. Состояние стабилизировалось, показатели гемодинамики улучшились (артериальное давление 110/70 мм рт.ст., SatO_2 98%, частота сердечных сокращений 60 в минуту), уровень тропонина-Т снизился до нормы. После выписки в динамике по данным магнитно-резонансной томографии сердца — уменьшение размеров измененного сигнала на бесконтрастных сериях, отсутствие жидкости в полости перикарда; при сцинтиграфии миокарда выявлено значительное уменьшение площади стойкого дефекта перфузии (до 16%). В настоящее время

состояние стабильно, пациентка состоит на диспансерном учете.

Клинический случай 2. Пациент Л., 5 лет, поступил 05.04.17 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, слабость, вялость, отечность пальцев рук и ног, кашель, насморк.

Из анамнеза заболевания: болен с 24.03.17, острое начало с повышения температуры тела до 38 °С, боли в животе перед дефекацией, учащение стула до 5 раз. 26.03.17 (2-е сутки) купирование лихорадки, но сохранение нарушений стула и болевого абдоминального синдрома. В ночь с 29 на 30.03.17 (4–5-е сутки) повторный подъем температуры до 38 °С, самостоятельно начали прием нестероидных противовоспалительных препаратов с кратковременным положительным эффектом. На 5-е сутки болезни обратились в инфекционный стационар, выставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, рекомендовано амбулаторное лечение с приемом противовирусных препаратов. 31.03.17 (6-е сутки) присоединился катаральный синдром (заложенность носа, редкий непродуктивный кашель), подъемы температуры до 39 °С сохранялись. Общая продолжительность лихорадочного синдрома составила более 7 дней. 01.04.17 (7-е сутки) появилась пятнистая, мелкоточечная сыпь розового цвета с локализацией на ногах, груди, в межлопаточной области без тенденции к слиянию.

Ребенок осмотрен участковым педиатром амбулаторно, назначены парацетамол, амоксициллин, фенкарбол. К вечеру — сыпь крупнопятнистая, с тенденцией к слиянию, в связи с чем обратились в приемное отделение областной клинической больницы №1. Поставлен диагноз: острая аллергическая крапивница. На фоне введения преднизолона сыпь купировалась, от госпитализации отказались. 02.04.17 (8-е сутки) на фоне сохранения температуры до 39,5 °С возникла инъекция сосудов склер, явления хейлита. 03.04.17 на 9-е сутки болезни сыпь усилилась, вновь обратились в приемное отделение. Проведены дополнительные методы исследования: в общем анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз ($21,64 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитоз ($402 \cdot 10^9$ /л); на обзорной рентгенограмме органов грудной полости усиление легочного рисунка в прикорневых отделах; электрокардиограмма: синусовая тахикардия 110 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, незначительная элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V_4-V_6 . Выставлен диагноз: острое респираторное заболевание, аллергическая реакция по типу крапивницы, назначена терапия в амбулаторных условиях. 04.04.17 (10-е сутки) появилась и стала нарастать отечность пальцев стоп, сохранялся катаральный синдром и лихорадка до 39 °С, которая не поддавалась купированию приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

05.04.17 (11-е сутки) обратились в инфекционный стационар повторно. При осмотре состояние тяжелое, субфебрильная лихорадка, на коже пятнисто-па-

пулезная сыпь, отечность коленных и голеностопных суставов, пальцев ног. В гемограмме: нейтрофильный лейкоцитоз ($15,3 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 56 мм/ч, С-реактивный белок 25,1, высокий уровень антистрептолизина-О. Ребенок переведен в детское отделение областной клинической больницы №1.

Из анамнеза жизни: отягощенный перинатальный анамнез (осложненное течение беременности на фоне угрозы прерывания, отслойки плаценты, оперативное родоразрешение). Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность отягощена по материнской линии — бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, по отцовской линии — ревматоидный артрит.

Объективно при поступлении: температура тела повышена до 38°C , инъекция сосудов склер, кожные покровы бледные, диффузная пятнистая сыпь розового цвета. Пальцы кистей и стоп отечны. Коленные и голеностопные суставы увеличены, при пальпации умеренно болезненные. Отмечается хейлит. Пальпируются нижнечелюстные и задние шейные лимфатические узлы (до 1,0 см), безболезненные, не спаяны с кожей и окружающими тканями. Зев гиперемирован, высыпаний нет. Носовое дыхание затруднено. При аускультации сердца тоны ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 107 в минуту, выслушивается систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона. Артериальное давление 100/60 мм рт.ст.

Лабораторно: уровень тропонина Т <50 нг/л (в пределах референтных значений), активность креатинкиназы 49 ед/л, креатинкиназы-МВ 20,7 ед/л, в общем анализе крови: СОЭ более 40 мм/ч, лейкоцитоз ($19,25 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($480 \cdot 10^9/\text{л}$). Инструментальное обследование: электрокардиограмма: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 110 в минуту, элевация сегмента ST в отведениях V_1-V_6 , реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF; эхокардиография: правая коронарная артерия 1,7–1,8 мм, стенки повышенной эхоплотности; левая коронарная артерия: устье 2,9 мм, проксимальный отдел 3,5 мм; коронарография не проводилась; мультиспиральная компьютерная томография сердца: патологических изменений коронарных артерий не выявлено.

Клинический диагноз: слизисто-кожный лимфоденулярный синдром (синдром Кавасаки).

В отделении получал консервативную терапию: иммуноглобулин внутривенно капельно 32 г на курс с 6.04 по 7.04.17, цефтриаксон, ацетилсалициловую кислоту, парацетамол, эзомепразол, хлоропирамин, парацетамол. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде купирования лихорадки, суставного синдрома, хейлита и склерита. Выписан с улучшением общего состояния.

Клинический случай 3. Пациент Е., 2 года, поступил 11.10.16, жалоб при поступлении не было.

Из анамнеза заболевания: при плановой эхокардиографии обнаружены недостаточность митрального клапана II степени, дефект межжелудочковой перегородки, дилатация левых отделов сердца. Электрокардиография: элевация сегмента ST в отведениях V_4-V_6 , глубокий зубец Q в отведениях I, aVL, блокада левой ножки пучка Гиса. В связи с этим был экстренно госпитализирован в отделение для уточнения диагноза и назначения лечения.

Из анамнеза жизни: ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне токсикоза, анемии легкой степени, многоводия; роды в срок. На 1-м году жизни ребенок наблюдался по поводу перинатального поражения центральной нервной системы, синдрома двигательных нарушений. Из перенесенных заболеваний: аллергический дерматит, ринофарингит, рахит I, анемия (степень тяжести не уточнена), аденовирусная инфекция, ротавирусная инфекция. Аллергия на цитрусовые в виде кожных высыпаний. Наследственной анамнез отягощен по материнской и отцовской линии — артериальная гипертензия.

Объективно: при аускультации сердца — тоны приглушены, ритм правильный, выслушивается систолический шум на верхушке, вдоль левого края грудины, в третьем межреберье слева от грудины. Частота сердечных сокращений 120 в минуту. Артериальное давление 90/55 мм рт.ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не пальпируется.

Параклиническое обследование: уровень тропонина Т <50 нг/л (в пределах референтных значений), креатинкиназа 87 ед/л, креатинкиназа-МВ 9,9 ед/л; общий анализ крови без патологии.

Данные электрокардиографии: синусовый ритм 103 в минуту, элевация сегмента ST в отведениях V_2-V_4 , патологический зубец Q в отведениях I, aVL, V_5-V_6 ; эхокардиография: признаки перенесенного кардита, недостаточность митрального клапана, дилатация левых отделов сердца; коронарография: ствол левой коронарной артерии отходит от легочной артерии, дефектов наполнения коронарных артерий не выявлено. Магнитно-резонансная томография/мультиспиральная компьютерная томография сердца не проводились.

Клинический диагноз. Основной: врожденный порок сердца. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной. Недостаточность митрального клапана II степени, недостаточность кровообращения I–IIA.

В отделении назначена консервативная терапия: кардиометаболическая (внутривенно капельно полиионная смесь, карнитина хлорид, меглюмина натрия сукцинат, актовегин; внутривенно струйно тиамин, пиридоксин, аскорбиновая кислота); антибактериальная (азитромицин), противовоспалительная (ортофен) терапия. Рекомендовано плановое оперативное лечение врожденного порока сердца — реимплантация коронарной артерии в аорту.

Клинический случай 4. Пациент С., 2 года, поступил 20.07.16, жалоб при поступлении не было.

Из анамнеза заболевания: после рождения был установлен диагноз врожденный порок сердца (полная форма атриовентрикулярной коммуникации) и синдром Дауна. В возрасте 4 мес проведена радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения, послеоперационный период протекал без осложнений. В дальнейшем регулярно наблюдался у детского кардиолога. При прохождении очередного диспансерного осмотра на электрокардиограмме зарегистрирована элевация сегмента ST в отведениях V_1 – V_6 , блокада правой ножки пучка Гиса, с подозрением на «коронарит» ребенок экстренно госпитализирован.

Из анамнеза жизни: ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, дисфункции плаценты, первых срочных родов. На 3-й день жизни переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных с диагнозом: врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, легочная гипертензия, недостаточность кровообращения 0–1, церебральная ишемия, синдром Дауна.

Объективно: грудная клетка деформирована, отмечается патологическая подвижность грудины при дыхании, пальпаторно определяется крепитация, болезненности нет. При аускультации легких выслушивается пузрильное дыхание без патологических шумов. Число дыхательных движений 24 в минуту. При аускультации сердца тоны ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 150 в минуту. Артериальное давление 88/55 мм рт.ст.

Лабораторно: уровень тропонина Т <50 нг/л (в пределах референтных значений), креатинкиназа и креатинкиназа-МВ — нет данных, общий анализ крови без признаков воспаления. На электрокардиограмме: синусовый ритм, 150 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST в отведениях V_1 – V_6 ; эхокардиография: состояние после полной формы

атриовентрикулярной коммуникации, открытого аортального порока; мультиспиральная компьютерная томография сердца: состояние после стернотомии, нижние две скобки интимно прилежат к стенке правого желудочка, компрессируя его, гигрома нижней трети грудины; коронарография не проводилась.

Клинический диагноз. Основной: врожденный порок сердца. Оперированное сердце: состояние после радикальной коррекции полной формы атриовентрикулярной коммуникации, перевязки открытого аортального порока (08.06.16). Недостаточность кровообращения 0–1. Осложнения основного: послеоперационная деформация грудной клетки. Деформация проволоочной лигатуры. Сопутствующий: синдром Дауна.

Проведено хирургическое лечение: иссечение гигромы нижней трети грудины, удаление деформированной проволоочной лигатуры. Консервативно пациент получал цефотаксим, гидрохлоротиазид, спиронолактон, кардиометаболическую и симптоматическую терапию. После лечения состояние с положительной динамикой в виде устранения патологической подвижности грудины, уменьшения элевации ST в грудных отведениях V_1 – V_6 .

Заключение

При анализе результатов наблюдения за детьми с элевацией сегмента ST следует обратить внимание на необходимость сопоставления анамнестических и клинических данных с результатами других исследований. При первом контакте с пациентом грудного возраста без кардиологического анамнеза следует исключать врожденную патологию коронарных артерий. Наличие симптомов интоксикации у ребенка любого возраста требует исключения воспалительных заболеваний коронарных артерий различной этиологии. Тактика ведения ребенка подросткового возраста с элевацией сегмента ST соответствует таковой у взрослых пациентов с инфарктом миокарда.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126(16): 2020–2035. DOI: 10.1161/cir.0b013e31826e1058
2. Peris V.B., Picano E. Symptoms and Signs of Myocardial Ischemia. *Stress Echocardiography*. Springer International Publishing, 2015; 37–51. DOI: 10.1007/978-3-319-20958-6_3
3. Suryawanshi S.P., Das B., Patnaik A.N. Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Ann Ped Cardiol* 2011; 4(1): 81–83. DOI: 10.4103/0974-2069.79633
4. Lapointe-Shaw L., Bell C.M. Acute myocardial infarction. *BMJ* 2014; 348(5): 7696. DOI: 10.1136/bmj.f7696
5. Chandra S., Singh V., Nehra M., Agarwal D., Singh N. ST-segment elevation in non-atherosclerotic coronaries: a brief overview. *Intern Emerg Med* 2011; 6(2): 129–139. DOI: 10.1007/s11739-010-0491-5

Поступила: 25.11.20

Received on: 2020.11.25

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.

Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции

Ю.С. Карпеева¹, В.П. Новикова¹, А.И. Хавкин², Т.А. Ковтун³, Д.В. Макаркин³, О.Б. Федотова⁴¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;³АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия;⁴ФГАНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», Москва, Россия

Microbiota and human diseases: dietary correction

Yu.S. Karpeeva¹, V.P. Novikova¹, A.I. Khavkin², T.A. Kovtun³, D.V. Makarkin³, O.B. Fedotova⁴¹Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, Saint Petersburg, Russia²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³Progress JSC, Moscow, Russia;⁴All-Russian Research Institute of the Dairy Industry, Moscow, Russia

В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом», который участвует в поддержании гомеостаза нашего организма. Если значение некоторых микроорганизмов уже определено, то роль большинства из них еще не понятна. Исследователи считают, что идентифицировано от 81 до 99% всех микроорганизмов у здоровых взрослых. Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и с организмом человека. Не решен вопрос видового состава микробиоты у новорожденных и детей. В современных реалиях клиническое значение нормальной микрофлоры до конца непонятно. Опубликовано множество сообщений о непосредственной роли микробиоты как триггерного механизма различных заболеваний (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, атопические заболевания, депрессия, аутизм и др.) и канцерогенеза. Изучение коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых лекарственных средств и новых стратегических подходов в лечении.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота и болезни, канцерогенез, микробиота, микробиом кишечника.

Для цитирования: Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125

Today, the microbiota is recognized as a new «extracorporeal body» maintaining homeostasis of our body. The value of some microorganisms has already been determined, but the role of most of them is not yet clear. The researchers believe that 81–99% of all microorganisms in healthy adults have been already identified. The mechanism of interaction of a consortium of microorganisms with each other and with the human body is not fully clarified yet. The species of the microbiota in newborns and children are not completely identified. In modern realities, the clinical significance of normal microflora is not fully understood. There have been published many reports on the direct role of the microbiota as a trigger mechanism for various diseases (atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, atopic diseases, depression, autism etc.) and carcinogenesis. The study of communicative bacterial connections can be used for the development of new drugs and new strategic approaches to treatment.

Key words: children, intestinal microbiota and diseases, carcinogenesis, microbiota, intestinal microbiome.

For citation: Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 116–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125

Человек служит домом для загадочной экосистемы микробов. В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом»,

который, бесспорно, участвует в поддержании гомеостаза нашего организма. В последние десятилетия реализован ряд крупных проектов, направленных

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Карпеева Юлия Сергеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3351-6084 e-mail: povetyevaj@yandex.ru

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0992-1709

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

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнте-

рологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ковтун Татьяна Анатольевна — к.м.н., мед. советник АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0002-0303-6899

Макаркин Дмитрий Васильевич — к.т.н., дир. департамента инноваций и управления изменениями АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0001-8119-5388

115172 Москва, ул. Гончарная, д. 21

Федотова Ольга Борисовна — д.т.н., ученый секретарь Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности, ORCID: 0000-0002-7348-6019

115093 Москва, ул. Люсиновская, д. 35, корп. 7

на определение характеристик микрофлоры различных биотопов и прояснения ее роли в формировании здоровья человека. Накопленный материал о патогенетически значимой связи между микробиотой и рядом патологических состояний позволяет говорить о микробиоте как о ключевом факторе. Однако понимание механизмов этой взаимосвязи остается практически на зачаточном уровне.

Цель нашей работы — расширение и обобщение знаний о роли микробиоты в формировании различных хронических заболеваний человека, в том числе желудочно-кишечного тракта. С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, UpToDate, Гастроскан, а также ключевых слов «микробиота», «микробиом кишечника», «кишечная микробиота» и «болезни» проводился поиск литературы. За последние 10 лет было найдено более 16 тыс. источников, из них за последние 5 лет — около 4000.

Накопленные знания о микробном сообществе человеческого организма, которыми мы обладаем, позволяют опровергнуть крылатую фразу, что «все болезни от нервов» и сказать, что большинство болезней — от дисбиоза. Микробиота человека многообразна, специфична и индивидуальна. Сейчас она однозначно рассматривается как «скрытый орган», «сверхорган», начинающий свое формирование в утробе матери во время беременности. Затем он продолжает видоизменяться в родах и в дальнейшем зависит от состояния человека, а также окружающей его среды (от типа вскармливания с рождения, типа питания в дальнейшем, приема лекарственных средств, воздействия вредных веществ, места проживания, возраста и т.д.). Этот орган наделен огромным количеством важных для человека функций, таких как участие в пищеварении (расщепление пищевых волокон, синтез пищеварительных ферментов), синтезе витаминов, иммунной защите (синтез иммуноглобулина А и интерферонов), нейтрализации вредных/токсичных соединений, регуляции эндокринной и нервной систем (microbiom-gut-hormone-brain axis), а также в одной из жизненно важных — антиканцерогенной [1–3]. Если полезная роль некоторых микроорганизмов определена, то роль большинства из них еще не понятна. Тем не менее взаимодействие микробной экосистемы и хозяина основано на принципах симбиоза, когда удовлетворены оба партнера. Нормальное функционирование микробиоты позволяет сохранять наше здоровье и для этого нам необходимо заботиться о ней [4].

Долгая и еще не до конца завершенная история изучения микроорганизмов начинается с 1676 г., когда Антони ван Левенгук с помощью своего микроскопа увидел первую бактерию. Однако большинство микроорганизмов не поддаются культивированию в лабораторных условиях, что послужило поводом к развитию метагеномики. К 2018 г. реализован и закончен ряд международных проектов, изу-

чающих видовое многообразие бактерий и набор их генов — HMP, Metahit, Русский метагеном. Это стало возможно с совершенствованием современных молекулярно-генетических технологий и методов секвенирования. В ходе секвенирования определяется нуклеотидная последовательность гена 16S рибосомальной РНК, которая имеется в геномах всех бактерий. Эти исследования открыли более 10 тыс. видов микробов и показали, что набор микробных генов в 100 раз превышает набор генов человеческого организма, а их масса может достигать почти 3% массы тела человека. Исследователи считают, что идентифицировано от 8 до 99% всех микроорганизмов у здоровых взрослых [5]. При этом продолжают поступать новые данные, что создает необходимость пересмотра и реклассификации известных видов [6]. Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и их консорциума с человеческим организмом. И еще один открытый вопрос — видовой состав микробиоты у новорожденных и детей.

Наибольшее количество наиболее важных для человеческого организма бактерий обнаруживается в желудочно-кишечном тракте, а именно в толстой кишке. В ней содержится около 10^{14} КОЕ/мл микроорганизмов, т.е. почти 70% всех микроорганизмов человека. Результаты метагеномных исследований показали, что большая часть микробной популяции кишечника — это бактерии, подразделяющиеся на 4 вида: *Firmicutes* (49–57,2%), *Bacteroidetes* (30%), *Proteobacteria* (2–3%) и *Actinobacteria* (1–2%). Почти 95% *Firmicutes* принадлежит к классу *Clostridia*. Кроме того, в небольшом количестве выделяются *Fusobacteria*, *Spirochaete*, *Verrucomicrobia*. Около 1% микробиоты желудочно-кишечного тракта приходится на грибы (преимущественно *Candida spp.*), вирусы, простейшие, гельминты [3, 7–9].

В тонкой кишке концентрация микроорганизмов меньше, чем в толстой, и составляет 10^3 – 10^5 КОЕ/мл. Основная масса представлена *Actinobacteria*, в небольшом количестве присутствуют *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Наименьшая концентрация микроорганизмов — до 10^3 КОЕ/мл — определяется в желудке, что обусловлено агрессивным действием соляной кислоты. Разнообразие видов в большинстве представлено *Lactobacillus*, а также *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*. Желудок — это среда обитания *Helicobacter pylori*, при обсеменении которым видовой состав меняется. Численность бактерий, особенно *Bacteroidetes*, у позитивных по *H. pylori* пациентов снижается и начинают доминировать *Proteobacteria* [10, 11].

Считается, что пищевод в норме не имеет постоянной (резидентной, облигатной) и разнообразной микрофлоры. Преимущественно это виды, которые попадают со слюной из полости рта: *Firmicutes* (*Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*,

Peptococcus, *Lactobacillus*), *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* (типы *Enterobacteriaceae*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*). В качестве основного представителя данного биотопа практически всегда описывают *Streptococcus* [12]. В 2009 г. была предложена классификация микробиоты пищевода с подразделением на микробиоту I и II типа. В I типе преобладают *Firmicutes*, и он ассоциирован с нормальным пищеводом. II тип связан с патологией пищевода и включает *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* и *Fusobacterium* [13]. В работе по изучению микробного спектра верхних отделов пищеварительного тракта у подростков и взрослых, проведенной в Тверской государственной медицинской академии с применением бактериологического метода, в 100% случаев в здоровом пищеводе высевались *Staphylococcus*, в 60% — *H. pylori*, в 40% — *Lactobacillus*, в 10–30% — *Bacteroides*, *Enterobacterium*, *Corynebacterium*, *Neisseria* [14]. Ротовая полость — второй биотоп после кишечника по численности и разнообразию микрофлоры. В ней содержатся практически все типы, но преимущество остается за кокками — *Streptococcus*, *Staphylococcus*.

Большое внимание уделяется изучению микробиоты как возможного модулятора различных заболеваний человека. Многие научные работы показали взаимосвязь болезней человека с дисбиотическими процессами в кишечнике как наиболее заселенного (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, атопические заболевания, депрессия, аутизм, аутоиммунные заболевания и др.). Для некоторых заболеваний уже определены микробиотные маркеры [15, 16]. Так, ассоциированная с антибиотиками диарея вызвана повышением титра *Clostridium difficile* и *Klebsiella oxytoca*; воспалительные заболевания кишечника — преобладанием *Enterobacteria*, *Proteobacteria*, адгезивной *E. coli* и дефицитом *Clostridium coccoides*, *Faecalibacterium*; синдром раздраженного кишечника — избытком *Cl. coccoides*, *Veillonella*, *Eubacterium rectale* и дефицитом *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*; депрессия ассоциирована с высоким уровнем *Firmicutes* и низким уровнем *Faecalibacterium*; при сахарном диабете происходит уменьшение численности *Firmicutes* (*Clostridiales* spp., *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*) и повышение *Bacteroides caccae*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *E. coli*, *Lactobacillus*, а при атопическом дерматите увеличивается численность *Staphylococcus aureus* (см. таблицу). Как видно, происходит дисбаланс между *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в пользу последних, которые являются «провоспалительными» бактериями [17–21].

Считалось, что к развитию болезни приводят патогенная и условно-патогенная флора. Однако в современных реалиях клиническое значение нормальной микрофлоры до конца непонятно. Так,

появляются работы, которые подрывают нашу веру в абсолютную пользу нормофлоры и указывают на неоднозначную роль этих бактерий для организма. В исследовании, проведенном в Норвегии, анализировали образцы крови у 15 пациентов. *B. longum* была выделена у пациента с абдоминальным фасциитом и миозитом наряду с *Clostridium clostridioforme*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides fragilis*, а у пациента с некротическим кишечником — вместе с *Clostridium glycolyticum*, *Cl. clostridioforme* и *Prevotella*. В свою очередь *Bifidobacterium breve* выделялась у пациента с инфекцией мочеполовых путей [22].

Исследования последних лет изменили длительно существующую парадигму о «стерильности» матки. В работе, проведенной в Италии, показано, что эндометрий контаминирован *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и у более 70% женщин при этом доказан хронический эндометрит [40]. Сходные данные получены в российских исследованиях [8]. В свою очередь хронический эндометрит диагностируется в 60% случаев у женщин с «бесплодием» и привычным невынашиванием беременности. В недавней работе турецких ученых была показана взаимосвязь дисбиоза кишечника и эндометриоза, при котором в просвете прямой кишки доминируют *Escherichia/Shigella* [51]. Таким образом, мы можем говорить о еще одной жизненно-важной функции, в которой, возможно, принимает участие микробиота, — репродуктивной функции.

В то же время, как видно из данных, представленных в таблице, нарушения в консорциуме микроорганизмов коррелируют с онкологическими болезнями, нередко сопровождающимися летальным исходом. Во всем мире заболеваемость раком, особенно органов желудочно-кишечного тракта, не снижается, а сохраняет лидирующие позиции в показателях летальности. Так, рак желудка занимает третье место среди причин смерти от раков всех локализаций. Колоректальный рак занимает третье место по распространенности и четвертое — по причине смерти. Рак пищевода является восьмым наиболее распространенным типом рака, но шестым — в структуре смертности [52]. Возникновение онкологических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта ассоциировано со множеством бактерий: *S. bovis*, *B. fragilis*, *E. faecalis*, *Cl. septicum*, *Fusobacterium*, *E. coli* и др. Но только *H. pylori* считается единственной признанной бактерией, вызывающей онкологическое заболевание — рак желудка. Нам необходимо принять эту новую парадигму, в которой микроорганизмы вносят свой вклад не только в здоровье, но и в развитие патологий у человека. За последнее время опубликовано множество сообщений о непосредственной роли микробиоты как пускового механизма различных заболеваний и канцерогенеза [51–54], который многогранен и мало изучен. И даже факторы, нашедшие подтверждение, требуют дальнейшего изучения.

Таблица. Некоторые взаимосвязи (ассоциации) между микроорганизмами и болезнями человека
Table. Some relationships (associations) between microorganisms and human diseases

Тип	Род	Заболевания
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Сниженный титр описан при дефиците витамина К, аутизме, СРК, atopических заболеваниях [6], бронхиальной астме [15], колоректальном раке, хронической болезни почек [23, 24] <i>Bifidobacterium longum</i> – при абдоминальном фасциите [22] <i>B. breve</i> – при инфекции мочеполовых путей [22]
	<i>Collinsella intestinalis</i> <i>Collinsella aerofaciens</i> <i>Atopobium parvulum</i> <i>Eggerthella lenta</i> <i>Slackia spp.</i>	<i>Atopobium parvulum</i> – маркер колоректального рака [25] <i>Collinsella aerofaciens</i> – при колоректальном раке [26] Ассоциируются с атеросклерозом [27]
	<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> – при дифтерии [28] <i>Corynebacterium striatum</i> – при эндокардите, артрите [28] <i>Corynebacterium amycolatum, ulcerans, striatum</i> – при инфекциях кожи и мягких тканей [29] <i>Corynebacterium urealyticum</i> – при больничных инфекциях, циститах, уретритах [30]
	<i>Propionibacterium spp.</i>	Акне, блефарит, эндофтальмит, саркоидоз (<i>Propionibacterium acnes</i>) [31, 32]
	<i>Rhodococcus</i>	При язвенном колите [6, 33]
	<i>Mycobacterium spp.</i>	При язвенном колите [6, 34]
	<i>Rothia</i>	При целиакии [6]
	<i>Clostridium spp.</i>	При ассоциированной с антибиотиками диарее (<i>Cl. difficile</i>), псевдомембранозном колите (<i>Cl. difficile</i>), язвенном колите [35], колоректальном раке (<i>Clostridium septicum</i>), СРК [18], сахарном диабете; повышение титра <i>Clostridium perfringens</i> ассоциируется с рассеянным склерозом [25]
	<i>Lactobacillus spp.</i>	Коррелирует с ожирением; титр уменьшается при ВЗК [6] и сахарном диабете [33], хронической болезни почек [24]; титр <i>Lactobacillus fermentum</i> увеличивается при аденокарциноме пищевода [12]
	<i>Veillonella</i>	При СРК, эзофагите, пищеводе Барретта, титр уменьшается при аденокарциноме пищевода [12], менингите, остеомиелите, пародонтите [36]
Firmicutes	<i>Streptococcus spp.</i>	Ассоциированы с бронхиальной астмой, рассеянным склерозом [37]; титры уменьшаются при болезни Крона и повышаются при колоректальном раке (<i>Streptococcus bovis</i>) [6, 38], атрофическом гастрите, раке желудка; <i>Streptococcus pneumoniae</i> ассоциирован с аденокарциномой пищевода [39]
	<i>Enterococcus spp.</i>	Титры уменьшаются при болезни Крона [38] и повышаются при колоректальном раке [6, 8], бронхиальной астме, ассоциированы с раком легкого, эндометритом [40] <i>Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis</i> участвуют в реакции трансплантат против хозяина [41]
	<i>Staphylococcus spp.</i>	Ассоциируются с целиакией и ВЗК [40–42], сепсисом, ринитом, астмой, atopическим дерматитом (<i>S. aureus</i>) [6], ассоциированной с антибиотиками диареей (<i>S. aureus</i>), угревой сыпью, эндометритом [40]
	<i>Dorea spp.</i>	При синдроме метеоризма, СРК [6]
	<i>Lachnospiraceae</i>	Титр повышается при хронической болезни почек [23]; снижение титра ассоциируется с колоректальным раком, сахарном диабете 2-го типа, язвенным колитом [6, 43], атрофическим гастритом и раком желудка, ЖКБ, рассеянным склерозом [44]
	<i>Ruminococcus spp.</i>	Титр повышается при хронической болезни почек [23], СРК [6]; ассоциируются с триглицеридемией, титр снижается при колоректальном раке и ВЗК [45]
	<i>Faecalibacterium</i>	Снижение титра ассоциируется с болезнью Крона [46] и раком кишечника, СРК, сахарным диабетом [18], ЖКБ
	<i>Erysipelotrichi</i>	При колоректальном раке, ожирении, НАЖБП с дефицитом холина [6, 47]
	<i>Tenericutes</i>	Ассоциированы с болезнью Крона [6]

Окончание таблицы

Тип	Род	Заболевания
Bacteroidetes	<i>Bacteroides spp.</i>	Ассоциируются с колоректальным раком [48], бронхиальной астмой (<i>B. fragilis</i>) [15], ВЗК [37], сахарным диабетом, ожирением, НАЖБП (<i>B. thetaiotaomicron</i>) [6]; титр уменьшается при болезни Крона [49]
	<i>Prevotella spp.</i>	Снижение титра ассоциировано с атрофическим гастритом и раком желудка, повышение отмечается при эзофагите, пищеводе Барретта, колоректальном раке [26]
	<i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> ассоциируется с колоректальным раком и раком поджелудочной железы [50], раком полости рта [51], с болезнью Альцгеймера [52, 53], неалкогольным стеатогепатитом [54], атеросклерозом [55], обсуждается роль в развитии ревматоидного артрита [56]
	<i>Alistipes spp.</i>	Ассоциируются с колоректальным раком [57]
Proteobacteria	<i>Escherichia spp.</i>	При диарее [6], сахарном диабете, колоректальном раке [25], эндометрите, титр повышается при хронической болезни почек: пиелонефрите, инфекции мочевых путей, простатите; при холецистите, спонтанном бактериальном перитоните, ВЗК [42]
	<i>Acinetobacter spp.</i>	При аллергии [8]
	<i>Haemophilus spp.</i>	При СРК с диареей [6], эзофагите, пищеводе Барретта [12], бронхиальной астме; <i>Haemophilus influenzae</i> — при пневмонии, синуситах, менингитах, отитах, артритах [8]
	<i>Helicobacter pylori</i>	Биомаркер гастрита, язвенной болезни, рака желудка; возможно, увеличивают риск развития болезни Паркинсона [1]
	<i>Klebsiella spp.</i>	Титр повышается при хронической болезни почек; при диарее, ассоциированной с антибиотиками (<i>Klebsiella oxetoca</i>), при ВЗК (<i>Klebsiella pneumonia</i>) [46], ассоциированы с колоректальным раком [8]
	<i>Sutterella, Parassutterella</i>	При аутизме, сахарном диабете 2-го типа [6]
	<i>Oxalobacter formigenes</i>	Влияет на формирование камней почек [8, 43]
	<i>Neisseria spp.</i>	Ассоциирована с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [21], эзофагитом, пищеводом Барретта, аденокарциномой пищевода [38]
	<i>Pseudomonas spp.</i>	При сепсисе, болезни Крона [6]
	<i>Campylobacter spp.</i>	При диарее, ВЗК [6, 38], эзофагите, пищеводе Барретта
	<i>Brachyspira spp.</i>	При абдоминальной боли, диарее, ВЗК [1]
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	Коррелирует с ожирением (отрицательная связь) [6]; при снижении титра ассоциируется с аппендицитом, аутизмом, язвенным колитом, атопией и НАЖБП [6], сахарным диабетом; при повышении титра — с колоректальным раком [47]
	<i>Proteus</i>	Ассоциируются с ВЗК и целиакией (<i>Proteus mirabilis</i>) [42], острым гастроэнтеритом, хронической анальной трещиной, простатитом, циститом, пиелонефритом [8]
Fusobacteria	<i>Bilophila spp.</i>	Ассоциируется с болезнью Бехчета [8]
	<i>Morexella</i>	Ассоциируется с бронхиальной астмой, ХОБЛ, отитом, синуситом, блефароконъюнктивитом, эндокардитом, артритом [49, 50]
	<i>Burkholderia spp.</i>	Ассоциируется с печеночной энцефалопатией [6]
	<i>Fusobacterium spp.</i>	При аппендиците [6], язвенном колите [37], эзофагите, пищеводе Барретта; <i>Fusobacterium nucleatum</i> — при колоректальном раке [25]

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; СРК — синдром раздраженного кишечника; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Микробиота кишечника — естественный защитный барьер для патогенов. Комменсалы ингибируют колонизацию кишечника патогенами, возможно, путем конкуренции за рецепторы адгезии, за питательные вещества и выработку антимикробных веществ. Смещение равновесия, или дисбиоз, инициирует драматические процессы. Роль ключевого фактора в патогенезе отводится иммунной

системе. Микроорганизмы индуцируют возникновение заболеваний, в частности опухолей в толстой кишке посредством продукции факторов вирулентности (токсинов и генных продуктов), изменения проницаемости кишечного эпителия, а также запускающая хроническое системное воспаление. Это приводит к выработке провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17 и IL-23) и активных форм кислорода, что активно способствует канцерогенезу. Длительное воспаление и онкогенез могут приводить к уменьшению численности видов микробиома, в основном бутиратпродуцирующих, важных для целостности кишечного эпителия и иммунного гомеостаза. В качестве защитного механизма рассматривается ферментация сложных углеводов (клетчатки) в короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат), которые формируют слизистый барьер, поддерживают плотные контакты (клаудин-2), обеспечивают энергией колоноциты, вызывают апоптоз раковых клеток [51].

Некоторые адгезивные штаммы *E. coli* имеют «островки патогенности», а именно остров поликетидсинтазы (pks). Его функция заключается в экспрессии гена колибактина, вызывающего развитие опухоли через онкогенные мутации с двухспиральными разрывами ДНК [51, 52]. Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* обнаруживают ген, который кодирует токсин фрагилизин. Он приводит к усилению пролиферации клеток, индуцирует секрецию IL-8 и повреждает ДНК. Подобный островок имеют *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae* [52]. *Fusobacterium nucleatum* обладает высокой инвазивной способностью (за счет фактора вирулентности FadA) и оказывает провоспалительное действие, что реализуется за счет экспрессии TNF- α , ингибирования функции NK-клеток.

Помимо факторов вирулентности в канцерогенезе рассматривается роль метаболической активности микробов. Это возможно за счет процессов регуляции выработки вторичных желчных кислот, активации проканцерогенных соединений. Вторичные желчные кислоты за счет «санирующего» действия могут видоизменить микробный состав и увеличивать количество видов, которые ассоциированы с колоректальным раком. Они непосредственно участвуют в апоптозе и пролиферации клеток, вызывают повреждения ДНК за счет проокислительных молекул (например, азот). При ферментации белков, в отличие от углеводов (с образованием бутирата и т.д.), происходит выработка проканцерогенных метаболитов (фенолы, этанол, сульфиды, аммиак, нитрозамины), с влиянием которых связано развития рака кишечника [52].

Патогенез ожирения и его осложнения — неалкогольной жировой болезни печени — ассоциируется с *Akkermansia muciniphila*, *B. infantis*, *Erysipelotrichi*. Механизм реализуется посредством повышения

проницаемости кишечника, модуляции метаболизма холина в пище, регуляции метаболизма желчных кислот, продуцирования эндогенных продуктов (этанола и др.), а также через хронический воспалительный процесс с повышенным уровнем интерлейкинов (TNF- α , IL-6, IL-8) и усилением перекисного окисления липидов с выработкой активных форм кислорода. Эндогенные микробные продукты распознаются в организме через «рецепторы распознавания образов». Последние включают мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR). Они распознают потенциальные патогены в просвете кишечника и вызывают иммунный ответ. Такие продукты, как липополисахариды, липопептиды, ДНК и РНК, обладают потенциально гепатотоксическим свойством и служат мощными индукторами воспаления. Показано, что роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени играют TLR2, TLR4 и TLR9 [53].

Холин играет важную роль в метаболизме жиров в печени и способствует транспорту липидов из печени. Дефицит холина стимулирует стеатоз печени. Кишечная микробиота выделяет ферменты, которые расщепляют пищевой холин до его токсичных метаболитов (иметиламин и триметиламин). Печень поглощает эти токсичные метиламины и превращает их в триметиламин-N-оксид, который и вызывает воспаление в печени [47]. Гепатотоксичные соединения типа этанола, фенолов, аммиака и др. обладают способностью увеличивать кишечную проницаемость, что усиливает прохождение их из просвета кишечника в портальную систему. Таким образом, через активацию TLR запускается окислительный стресс со стимуляцией выработки оксида азота и провоспалительными цитокинами (TNF- α и др.) [53].

Желудочно-кишечный тракт — эндокринный орган, принимающий участие в патогенезе многих заболеваний. В нем в высокой концентрации выявляются нейропептиды (вазоактивный кишечный пептид, вещество P, соматостатин, пептид YY, нейротензин и др.). В научных трудах показано, что нейропептиды принимают непосредственное участие в формировании аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (тимусный стромальный лимфопоэтин, вазоактивный кишечный пептид, вещество P), воспалительных заболеваний кишечника, целиакии (пептид YY). Крайне важно понимать, что микробиота — это активный участник нейрофизиологической регуляции, известной как микробиом-кишечно-гормоно-мозговая ось (microbiom-gut-hormone-brain axis) [53].

В 1978 г. была сформулирована общая теория существования биопленок. Биопленка — обладающее пространственной и метаболической структурой сообщество микроорганизмов, располагающихся на поверхности раздела сред путем прочной адгезии или погруженных во внеклеточный полимерный

матрикс (слизь). Считается, что бактериальные биопленки являются формой существования 95–99% всех микроорганизмов. Их формирование происходит посредством коммуникаций между микроорганизмами через сигнальные молекулы, что получило название Quorum Sensing. Сигнальные молекулы позволяют общаться микробам друг с другом и координировать свои действия. К настоящему времени показано, что биопленки образуются на поверхности изделий медицинского назначения, таких как мочевые катетеры, эндотрахеальные трубки, ортопедические и грудные имплантаты, контактные линзы, внутриматочные приспособления и хирургические нити. Биопленки также обнаруживаются на поверхности ран, атеросклеротических бляшках (укрепляя их), на стентах после шунтирования. Активное изучение биопленки привело к накоплению информации о ее роли в инфекционных заболеваниях человека. Способностью к образованию биопленки обладают *Enterococcus*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Установлена роль биопленок как минимум в 60% случаев всех хронических и рецидивирующих инфекций. В составе биопленки бактерии ограждены от воздействия стрессовых ситуаций, в том числе действия антибиотиков. В итоге формируется одно из наиболее тревожных последствий для медицины – резистентность к антибиотикам, антимикробным средствам и неэффективность лечения. Очевидно, что изучение данных коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых лекарственных средств и новых стратегических подходов в лечении. В то же время применение антибактериальных препаратов при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей – важнейшая составляющая терапевтического процесса [54]. Их внедрение в педиатрическую практику позволило в значительной мере решить проблему снижения заболеваемости и смертности от инфекционной патологии. Однако их широкое и зачастую необоснованное применение нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта человека [55]. Особенно это касается применения антибиотиков при острых вирусных заболеваниях, сопровождающихся симптомами поражения желудочно-кишечного тракта: воспаление усугубляется антибиотико-ассоциированным дисбиозом. Тем не менее применение антибактериальных препаратов бывает вынужденным: в случаях затянувшейся лихорадки, присоединения интеркуррентной бактериальной инфекции, активизации условно-патогенной флоры [3].

В 1962 г. Теодор Розбери сформулировал понятие об индигенных (аутохтонных) микроорганизмах [7, 16]. Эти резидентные виды занимают

промежуточную нишу между патогенной и транзитной микрофлорой. Патогенные для человека микробы (антибионты) абсолютно вредны для организма, содружественные микробы (симбионты) составляют с организмом единую систему, в то время как амфибионты (комменсалы) занимают промежуточное положение. Эти микроорганизмы живут в организме хозяина, не причиняя ему явного вреда, но способны вызывать заболевание при нарушении баланса микробиоты или баланса внутри микробных ассоциаций [16]. С общебиологических позиций среди амфибионтов нет четкого разделения на микроорганизмы безусловно- и условно-патогенные, так как все эти бактерии патогенны потенциально и их способность индуцировать болезнь реализуется при ослаблении защитных свойств макроорганизма и нарушении микробного равновесия, вызванного химиопрепаратами (в первую очередь антибиотиками) [56]. Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника вследствие применения антибиотиков может привести к развитию ассоциированных с антибиотиками дисбактериоза кишечника или диареи [57, 58].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики расстройств пищеварительного тракта. Так, на базе НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (отдел гастроэнтерологии) и детского инфекционного отделения ГБУЗ МО «Дмитровская городская больница» проведено проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности использования в питании продукта «Йогурт питьевой под товарным знаком "ФрутоНяня", обогащенного пребиотиками и пробиотиками, 2,5% у детей от 8 до 18 мес». Результаты исследования показали, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевых, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, улучшали процессы пищеварения, нормализовали состав микрофлоры после антибактериальной терапии, стимулировали синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Авторы исследования рекомендовали включать детские неадаптированные кисломолочные продукты – йогурты питьевые, обогащенные пребиотиками и пробиотиками, в ежедневный рацион здоровых детей старше 8 мес, рацион детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами) и нарушением состава микрофлоры кишечника для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, в острый период респираторных инфекционных заболеваний, а также на этапе реконвалесценции [58].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кожневиков А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. РМЖ 2017; 17(Специальный выпуск): 1244–1247. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu., Tyakht A.V., Perfil'ev A.V., Drapkina O.M. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition. RMZh 2017; 17(Special issue): 1244–1247. (in Russ.)]
2. Landman C., Qmvrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. Rev Med Interne 2016; 37(6): 418–423. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
3. 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; 117(5): 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (Disbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Eksperimental'nai i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental and clinical gastroenterology) 2015; 117(5): 13–50. (in Russ.)]
4. Harmsen H.J., de Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. Adv Exp Med Biol 2016; 902: 95–108. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_7
5. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 161(1): 55–63. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiota: how a new scientific paradigm changes medical practice. Eksperimental'nai i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental and clinical gastroenterology) 2019; 161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63 (in Russ.)]
6. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiol Rev 2014; 38: 996–1047. DOI: 10.1111/1574-6976.12075
7. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. РМЖ 2018; 2(II): 96–99. [Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the microbiota of the gastrointestinal tract and their correction. RMJ 2018; 2(II): 96–99. (in Russ.)]
8. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 12 (136): 3–12. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ja. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. Eksperimental'nai i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental and clinical gastroenterology) 2016; 12(136): 3–12. (in Russ.)]
9. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Science 2005; 308(5728): 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
10. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? United European Gastroenterol J 2015; 3(3): 255–260. DOI: 10.1177/2050640614566846
11. Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Иванов С.В., Захарченко М.М., Полев Д.С., Зыкин П.А. и др. Метагеном и заболевания желудка: взаимосвязь и взаимовлияние. РМЖ «Медицинское обозрение» 2018; 11: 37–44. [Kornienko E.A., Parolova N.I., Ivanov S.V., Zakharchenko M.M., Poley D.S., Zykin P.A. et al. Metagenome and stomach diseases: interrelation and mutual influence. RMZh «Meditsinskoe obozrenie» 2018; 11: 37–44. (in Russ.)]
12. Lv J., Guo L., Liu J.J., Zhao H.P., Zhang J., Wang J.H. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. World J Gastroenterol 2019; 25(18): 2149–2161. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2149
13. Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterol 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046
14. Иванова И.И., Червинец В.М. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под ред. А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб: ИнформМед, 2014; 94–121. [Ivanova I.I., Chervinets V.M. Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis. A.N. Suvorov, V.P. Novikova, I.Yu. Mel'nikova (eds). SPb: InformMed, 2014; 94–121 (in Russ.)].
15. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L.A., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. Nat Rev Microbiol 2017; 15(1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142
16. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Новикова В.П., Богданова Н.М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М. и др. М.: Медпрактика-М, 2019; 323–336. [Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boitsova E.A., Novikova V.P., Bogdanova N.M. Intestinal microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies. In: Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M. et al. Moscow: Medpraktika-M, 2019; 323–336. (in Russ.)]
17. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E., Walsh R.F.L., Sanzari C.M., Korry B.J., Belenky P. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. Brain Behav Immun 2020; 88:308–324. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026. 88:308–324
18. Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspeth B.N., Petrovska L., Lomer M.C., Brostoff J. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2012; 24(1): 31–39. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
19. Harsch I.A., Konturek P.C. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. Med Sci (Basel) 2018; 6(2): 32. DOI: 10.3390/medsci6020032
20. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Лебедева Е.А., Петрушин А.Е. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 133–139. [Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Lebedeva E.A., Petrushin A.E. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of diseases of internal organs. Eksperimental'nai i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 153(5): 133–139. (in Russ.)]
21. Prehn-Kristensen A., Zimmermann A., Tittmann L., Lieb W., Schreiber S., Baving L., Fischer A. Reduced Microbiome Alpha Diversity in Young Patients With ADHD. PLoS One 2018; 13(7): e0200728. DOI: 10.1371/journal.pone.0200728
22. Esaiassen E., Hjerde E., Cavanagh J.P., Simonsen G.S., Klengenber C. Norwegian Study Group on Invasive Bifidobacterial Infections. 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

23. Chen Y.Y., Chen D.Q., Chen L., Liu J.R., Vaziri N.D., Guo Y. et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med* 2019; 17: 5. DOI: 10.1186/s12967-018-1756-4
24. Sampaio-Maia B., Simões-Silva L., Pestana M., Araujo R., Soares-Silva I.J. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Adv Appl Microbiol* 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002
25. Rumah K.R., Linden J., Fischetti V.A., Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One* 2013; 8: e76359. DOI: 10.1371/journal.pone.0076359
26. Sheng Q., Du H., Cheng X., Cheng X., Tang Y., Pan L. et al. Characteristics of fecal gut microbiota in patients with colorectal cancer at different stages and different sites. *Oncol Lett* 2019; 18(5): 4834–4844. DOI: 10.3892/ol.2019.10841
27. Karlsson F.H., Fk F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3:1245. DOI: 10.1038/ncomms2266
28. Patey O., Bimet F., Riegel P., Halioua B., Emond J.P., Estrangin E. et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. *Coryne Study Group. J Clin Microbiol* 1997; 35(2): 441–445.
29. Rudresh S.M., Ravi G.S., Alex A.M., Mamatha K.R., Sunitha L., Ramya K.T. Non Diphtheritic *Corynebacteria*: An Emerging Nosocomial Pathogen in Skin and Soft Tissue Infection. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(12): DC19–21. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15580.6977
30. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., Parisi G., De Simone C. A case report and literature review of *Corynebacterium urealyticum* infection acquired in the hospital. *Intern Emerg Med* 2008; 3(3): 293–295. DOI: 10.1007/s11739-008-0120-8
31. Nagla S., Lamyaa S., Sally S., Ghada I., Martin H.B. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 129–145. DOI: 10.2147/IDR.S74795
32. McLaughlin J., Watterson S., Layton A.M., Bjourson A.J., Barnard E., McDowell A. *Propionibacterium acnes* and *Acne Vulgaris*: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms* 2019; 7(5): 128. DOI: 10.3390/microorganisms7050128
33. Sowmiya M., Malathi J., Swarnali S., Padma J.P., Therese K.L., Madhavan H.N. A study on the characterization of *Propionibacterium acnes* isolated from ocular clinical specimens. *Indian J Med Res* 2015; 142(4): 438–449. DOI: 10.4103/0971-5916.169209
34. Sasaki M., Klapproth J.-M.A. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct* 2012; 2012: 704953. DOI: 10.1155/2012/704953
35. Lidar M., Langevitz P., Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(9): 558–563.
36. Allen-Vercoe E., Jobin C. *Fusobacterium* and *Enterobacteriaceae*: Important players for CRC? *Immunol Lett* 2014; 162: 54–61. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.05.014
37. Bhatti M.A., Frank M.O. *Veillonella parvula* meningitis: case report and review of *Veillonella* infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 839–840. DOI: 10.1086/314046
38. Yamamoto E.A., Jørgensen T.N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol* 2019; 10: 3141. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03141
39. Burnett-Hartman A.N., Newcomb P.A., Potter J.D. Infectious agents and colorectal cancer: A review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 2970–2979. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0571
40. Gorkiewicz G., Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv* 2018; 472(1): 159–172. DOI: 10.1007/s00428-017-2277-x
41. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafiglio G., Salianni N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 677–684. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
42. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsrucker C., Koestler J., Peter K. et al. Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(5): 640–645. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.030
43. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2014; 3(6): 12–22. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T. Ja., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Metabolome of blood serum and intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2014; 3(6): 12–22. (in Russ.)]
44. Frank D.N., Amand A.L.S., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(34): 13780–13785. DOI: 10.1073/pnas.0706625104
45. Jhangei S., Gandhi R., Glanz B., Cook S., Nejad P., Ward D. et al. Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects. *Neurol* 2014; 82(10 Supplement). https://n.neurology.org/content/82/10_Supplement/S24.001
46. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Кунаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(5):104–111. *Loranskaya I.D., Khalif I.L., Boldyreva M.N., Kunaeva V.A.* Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. *Experimental'naia i klinicheskaja gastroenterologija* (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 153(5): 104–111. (in Russ.)]
47. Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальных кишечных бактерий в этиопатогенезе воспалительного заболевания кишечника: *Akkermansia muciniphila*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 159(11): 4–13. [Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagaynova A.V., Shevyreva M.P. The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Akkermansia muciniphila*. *Ekspierimental'naia i klinicheskaja gastroenterologija* (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 159(11): 4–13. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13
48. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterol* 2011; 140: 976–986. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049
49. Gagnière J., Raisch J., Veziant J., Barnich N., Bonnet R., Buc E. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(2): 501–518. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.501
50. Delday M., Mulder I., Logan E.T., Grant G. *Bacteroides thetaiotaomicron* Ameliorates Colon Inflammation in Preclinical Models of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(1): 85–96. DOI: 10.1093/ibd/izy281

51. Atanasova K.R., Yilmaz Ö. Looking in the Porphyromonas gingivalis cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol* 2014; 29(2): 55–66. DOI: 10.1111/omi.12047
52. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord* 2017; 47(2): 480–489. DOI: 10.1007/s10803-016-2960-9
53. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н. Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 6(118): 78–81. [Khavkin A.I., Ippolitov Yu.A., Aleshina E.O., Komarova O.N. Microbiota and diseases of the oral cavity. *Ekspierimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiiia* (Experimental and clinical gastroenterology) 2015; 6(118): 78–81. (in Russ.)]
54. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006; 416. [Khavkin A.I. The microflora of the digestive tract. Moscow: Fond sotsial'noy pediatrii, 2006; 416. (in Russ.)]
55. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии 2020; 15(1): 53–60. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin A.V. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Vopr prakt pediatri* (Clinical Practice in Pediatrics) 2020; 15(1): 53–60. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
56. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* (Pediatric pharmacology) 2020; 17(1): 18–24. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078.
57. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 160–168. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 160–168. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168
58. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr Det Dietol* (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1): 29–37. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37

Поступила: 07.08.20

Received on: 2020.08.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ю.Е. Вельтищев. Выдающийся ученый-педиатр, опередивший свое время

Л.С. Балева

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

Yu.E. Veltishev. An outstanding pediatrician ahead of his time

L.S. Baleva

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

Статья посвящена деятельности выдающегося педиатра — профессора Ю.Е. Вельтищева, в течение многих лет возглавлявшего Московский НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, носящий его имя). Все достижения Юрия Евгеньевича были направлены на будущее: генетика, иммунология, профилактическая медицина, возрастная физиология, молекулярная и клеточная биология, гомеостаз и ферментология, экологическая педиатрия, телемедицина и др. В своих работах Ю.Е. Вельтищев придавал большое значение анатомо-физиологическим особенностям детского возраста, подчеркивал, что объектом педиатрии являются не только больной, но и, прежде всего, здоровый ребенок, его рост и развитие, биологическая и социальная адаптация, состояние иммунитета. Большое внимание Юрий Евгеньевич придавал вопросам этики, деонтологии и биоэтики в педиатрии, указывая, что во время выдающихся достижений биотехнологий крайне актуальной проблемой остается сохранение моральных и нравственных устоев общества, охрана человеческих ценностей, прежде всего культуры, науки, образования.

Ключевые слова: дети, педиатрия, Ю.Е. Вельтищев, достижения.

Для цитирования: Балева Л.С. Выдающийся ученый — педиатр, опередивший свое время. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 126–131. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-126-131

The article is devoted to the outstanding pediatrician — Professor Yu.E. Veltishev, the head of Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery (now — Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, bearing his name) for many years. All achievements of Yuri Evgenievich were aimed at the future: genetics, immunology, preventive medicine, age physiology, molecular and cellular biology, homeostasis and enzymology, environmental pediatrics, telemedicine etc. Yu.E. Veltishev paid great attention to the anatomical and physiological characteristics of children, he emphasized that the pediatrics should be aimed not only at a sick child, but, above all, at a healthy child, its growth and development, biological and social adaptation, and the state of immunity. Yuri Evgenievich paid great attention to the issues of ethics, deontology and bioethics in pediatrics, pointing out that during the outstanding achievements of biotechnology, the preservation of the moral and ethical foundations of society, the protection of human values, primarily culture, science, education remains the issue of the day.

Key words: children, pediatrics, Yu.E. Veltishev, achievements.

For citation: Baleva L.S. An outstanding pediatrician who was ahead of his time. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2020; 65:(5): 126–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-126-131

28 ноября 2020 г. исполняется 90 лет со дня рождения выдающегося ученого-педиатра, академика Российской академии медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Юрия Евгеньевича Вельтищева.

Наследие, которое оставил Юрий Евгеньевич для мировой и отечественной педиатрии, переоценить невозможно. Все его достижения были направлены на будущее: генетика, иммунология, профилактическая медицина, возрастная физиология, молекулярная и клеточная биология, гомеостаз и ферментология, экологическая педиатрия, телемедицина в педиатрии. И это далеко не полный перечень.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2



Юрий Евгеньевич Вельтищев
Yuri Evgenievich Veltishev

Незаурядный ум, врожденная интеллигентность, бесконечное обаяние, многогранность таланта — все это лишь немногие природные качества, которыми обладал этот необыкновенно скромный, излучающий яркий свет вокруг себя человек. Всей своей жизнью он доказал, что педиатрия — это особое призвание, умение общаться с детьми и родителями, видеть в каждом, даже самом маленьком человечке, личность, а в родителях — друзей и помощников в раскрытии тайны внутреннего состояния ребенка. Юрий Евгеньевич убеждал нас в этом в своей Актowej речи «Достижения и проблемы современной педиатрии» выдержки из которой хотелось бы привести:

«Принято считать, что педиатрия — это вся медицина, смещенная в детский возраст, однако такое определение скрывает специфические особенности, отличающие педиатрию от медицины взрослых. Объектом педиатрии является не только больной, но и, прежде всего, здоровый ребенок, его рост и развитие, биологическая и социальная адаптация, состояние иммунитета. Нарушения нормального хода этих процессов определяют специфику патологии детского возраста и существование таких заболеваний, которые не встречаются у взрослых, т. е. патологию физического роста и интеллектуального развития, болезни возрастной адаптации, инфекционную и неинфекционную иммунопатологию растущего организма. Помимо этого, у детей встречаются почти все заболевания взрослых (т. е. «вся медицина»), однако особенности возрастной и индивидуальной реактивности определяют отличия их симптоматики и течения. Данное обстоятельство вынуждает педиатров значительно чаще, чем терапевтов, использовать инструментальные и лабораторные методы, тем более что субъективные ощущения ребенка врачу часто неизвестны».

После окончания 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1954 г., проработав в Московской области в практическом здравоохранении врачом-педиатром, Ю.Е. Вельтишев поступил в аспирантуру Центрального института усовершенствования врачей. Здесь началась его научная деятельность под руководством выдающегося педиатра Георгия Нестеровича Сперанского, которого Юрий Евгеньевич считал своим учителем.

В 1961 г. Ю.Е. Вельтишев защитил диссертацию, получив ученую степень кандидата медицинских наук. Тема его диссертации была чрезвычайно актуальной для того времени: «Применение нейроплегических препаратов в комплексной терапии токсических состояний у детей раннего возраста». Именно эта возрастная группа детей была наиболее подвержена тяжелым заболеваниям, сопровождавшимся токсико-септическими состояниями, нередко с летальными исходами.

С 1964 по 1968 г. Ю.Е. Вельтишев — доцент, а затем — профессор кафедры госпитальной педиатрии 2-го Московского государственного медицин-

ского института им. Н.И. Пирогова. В этот период им были выполнены работы в области клинической биохимии детского возраста, которая до последних дней жизни являлась сферой его научных интересов. В то же время им были разработаны и модифицированы актуальные для педиатрической практики методики электротермического определения осмотического давления биологических жидкостей, количественного определения инсулина, хроматографии кортикостероидов, количественного определения альдостерона в моче, высоковольтного электрофореза аминокислот, газожидкостной хроматографии высших жирных кислот, количественного определения фосфорорганических соединений и др.

Мне посчастливилось познакомиться с Юрием Евгеньевичем в 1964 г., когда мы, члены научного студенческого кружка при кафедре госпитальной педиатрии под руководством моего учителя, В.А. Таболина, с нескрываемым восхищением наблюдали за работой Юрия Евгеньевича на сконструированном (или, может быть, модифицированном) им пламенном фотометре в ЦНИЛе кафедры, расположенной в старинной церквушке Филатовской больницы. Как вдохновенно он рассказывал о результатах своей работы. Недаром говорят, что студент — это не сосуд, который нужно наполнить, а факел, который надо зажечь. Именно от этих двух выдающихся ученых исходили дух творчества, научного вдохновения и, конечно же, любовь и преданность педиатрии.

Ю.Е. Вельтишев придавал большое значение анатомо-физиологическим особенностям детского возраста, водно-солевому обмену у детей при патологических состояниях. В 1967 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Физиология и патология водно-солевого обмена в детском возрасте». Его диссертационная работа внесла большой вклад в разработку и внедрение возрастных характеристик водно-солевого обмена, им были определены типы его нарушений при патологии у детей. Данные, изложенные в монографии «Водно-солевой обмен ребенка», легли в основу принципов регидратационной терапии и актуальны до настоящего времени.

В 1969 г. профессор Ю.Е. Вельтишев возглавил Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР, директором которого был в течение 28 лет. Благодаря организаторскому таланту, умению видеть перспективные научные направления, Юрий Евгеньевич за относительно короткий период создал одно из крупнейших научных учреждений в педиатрии и детской хирургии в нашей стране. Под его руководством были открыты новые научные и клинические подразделения и лаборатории, отдел ЭВМ-диагностики, построено современное здание института.

Следует отметить большой вклад в развитие отечественной педиатрии целого ряда крупнейших работ,

являющихся настольными книгами для педиатров всех времен. Монография «Наследственные болезни у детей», написанная совместно с академиками РАМН Л.О. Бадаляном и В.А. Таболиным, привела к последующему интенсивному изучению наследственных и врожденных заболеваний в нашей стране. Опыт ранней диагностики и лечения наследственных болезней обмена веществ, накопленный в первом в стране отделе клинической генетики (открытом по инициативе Ю.Е. Вельтищева в 1970 г.), получил обобщение в монографии «Наследственные болезни обмена веществ у детей» (в соавторстве с заслуженным деятелем науки РФ профессором Ю.И. Барашневым). Юрий Евгеньевич положил начало клинической мембранологии в педиатрии, большое внимание уделял исследованию структуры и функции биомембран, митохондрий.

В институте впервые в отечественной педиатрии были обоснованы методы диагностики и лечения наследственных нефропатий, нарушений почечного канальцевого транспорта, методы прижизненного морфологического исследования почечных биоптатов, в том числе электронной микроскопии. Эти исследования обобщены в совместной с заслуженным деятелем науки РФ профессором М.С. Игнатовой монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей». Значение врожденной и тканевой гипоплазии в генезе хронических заболеваний почек нашло отражение в монографии «Болезни почек у детей», также написанной в соавторстве с М.С. Игнатовой. Достижения современной иммунологии, важнейшие нарушения гуморального и клеточного иммунитета представлены в монографии «Иммунология детского возраста» (совместно с профессором Д.В. Стефани), что явилось удачным сочетанием опыта иммунолога и педиатра. Статьи Юрия Евгеньевича «Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма» («Вопросы охраны материнства и детства», 1989, №10) и «Становление иммунной системы» («Врач», 1991, №12) — настольные для педиатров и специалистов разных направлений медицины.

В статье «Онтогенез иммунной системы...» он писал: «Становление и развитие иммунной системы в процессе роста служит основой возрастной устойчивости и подверженности детского организма определенным заболеваниям бактериальной, вирусной, паразитарной природы, а также вариацией иммунопатологических реакций — от состояний, сходных с классическими формами иммунодефицита, до аллергии с множеством промежуточных форм реагирования».

Чрезвычайно важны исследования Юрия Евгеньевича по развитию и состоянию иммунной системы ребенка в зависимости от факторов окружающей среды: «К сожалению, проведено мало серьезных

исследований в области экопатологии и иммунотоксикологии. Детское здоровье — весьма чувствительный индикатор экологического неблагополучия. Помимо непосредственного воздействия на иммунную систему, иммунотоксины не создают условия для проявления агрессивности инфекционных агентов (вирусов, микобактерий, паразитов), заражение которыми ребенка на фазе подавления иммунного ответа ведет к формированию тяжелых вторичных форм иммунодефицитных синдромов. Этот риск особенно возрастает в критические периоды становления иммунной системы, а также при наличии у ребенка наследуемых аномалий иммунной системы и аллергического диатеза. Кроме того, различные ксенобиотики и радионуклиды вызывают мутации вирусов, микробов и паразитов. Мы должны быть готовы к такому резонансу микромира, к появлению агрессивных иммунотропных живых агентов, как это произошло с вирусом ВИЧ, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). В заключение необходимо подчеркнуть, что иммуногенетическое направление и возрастная иммунология приобретает особую значимость для педиатрической клиники и профилактики заболеваний в детском возрасте. Другое, не менее важное в настоящих условиях направление, педиатрическая экопатология и экогенетика представляет собой нетронутую целину и требует для своего развития значительных усилий иммунологов, генетиков, токсикологов, гигиенистов и педиатров».

Юрий Евгеньевич Вельтишев — основоположник экологической педиатрии; он активно разрабатывал формы медицинского обеспечения и методы лечения экологически обусловленных заболеваний. Он впервые предложил проект рабочей классификации экологически детерминированных болезней:

I. Синдром экологической дезадаптации, или общей экогенной (химической, радиационной) сенсibilизации.

II. Синдром гиперчувствительности к низким дозам (например, низкодозовая радиационная гиперчувствительность).

III. Хроническая ксеногенная интоксикация.

IV. Хронические болезни.

V. Особые социально значимые болезни, состояния и последствия.

Ю.Е. Вельтишев в 1986 г. был председателем межведомственной комиссии Академии медицинских наук, оценивавшей последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Членам комиссии сразу же, буквально в первые недели после аварии, было поручено разрабатывать методики оценки состояния здоровья детей, проживающих в зоне, подвергшейся радиации. В интервью корреспонденту газеты «Российское здоровье и общество» в 2001 г. Юрий Евгеньевич отметил, что «сразу после аварии было сложно сориентироваться — в то время никто не знал действия

малых доз радиации на ребенка, вообще на человека. Были отдельные исследования, но они касались лишь влияния больших доз излучения».

Подчеркивая масштабы Чернобыльской катастрофы как одной из крупнейших экологических техногенных катастроф XX века, он заложил основу первой в Российской Федерации Государственной программы «Дети Чернобыля». Эта программа обеспечила основу мониторинга за состоянием здоровья детей, подвергшихся воздействию радиации, процессом физиологического развития ребенка. Ю.Е. Вельтишев впервые предложил классификацию возможных клинических синдромов и болезней, связанных с последствиями влияния ионизирующей радиации на организм ребенка:

Возможные клинические синдромы и болезни

1. Синдром экологической дизадаптации в зоне Чернобыля (не доказана связь с радиацией).
2. Синдром гиперчувствительности к низким уровням радиации (тоже неспецифический синдром, но связь доказана).
3. Радиационная патология (детерминистические дозы радиации).
4. Хроническая системно-органный патология:
 - а) аналитическое эпидемиологическое подтверждение;

б) имеются признаки гиперчувствительности — LDRH (low doses radiation hypersensitivity).

Безусловно, это были его первые наброски, но они еще до сих пор требуют подтверждения. Сейчас многие изучают ту или иную формирующуюся патологию, потому что симптомы лежат на поверхности, их легче увидеть. Но Ю.Е. Вельтишев считал, «что нужно смотреть вперед, заниматься профилактикой, риском возникновения и развития этой патологии. А для этого прежде всего нужно внимательно следить за процессами, которые регулируются в организме ребенка на генном уровне».

Проблемы демографии всегда были в центре внимания Ю.Е. Вельтишева. Еще в 1975 г. он впервые в Российской Федерации разрабатывал и возглавил Республиканскую программу по снижению младенческой (в те же годы детской) смертности, которая была реализована в 10 различных экономико-географических регионах России. Тогда же впервые были использованы средства вычислительной техники для реализации этого выдающегося для того времени проекта. Под руководством Юрия Евгеньевича разработана программа по совершенствованию системы профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение смертности детей в возрасте до года жизни.

С 1989 по 2000 г. Ю.Е. Вельтишев — главный редактор журнала «Вопросы охраны материнства и детства» (в 1991 г. переименован в «Российский вестник перинатологии и педиатрии»). По его инициативе в течение

ряда лет издавался цикл лекций в виде приложения к журналу. Это издание вызывает большой интерес у научных сотрудников и практических врачей.

Большое значение Юрий Евгеньевич придавал вопросам этики, деонтологии и биоэтики в педиатрии. Был период в нашей жизни, когда хотели заменить педиатров врачами общей практики. В одной из лекций Ю.Е. Вельтишев подчеркивал: «Обсуждаемая в настоящее время модель общей практики, которая заменит педиатра и терапевта в поликлинике, не может включать всю специфику работы педиатра». В 90-х годах XX века, в период распада СССР, Ю.Е. Вельтишев писал, что «в современных условиях размежевания бывших республик единой страны разобщение людей, ограничений контактов — культурных и научных, но в то же время выдающихся достижений биотехнологий крайне актуальной проблемой является сохранение моральных и нравственных устоев общества, охрана человеческих ценностей, прежде всего культуры, науки, образования». Он подчеркивал, что как в общечеловеческих, так и профессиональных отношениях должно оставаться «такое понятие, как гуманность, доброта, сострадание и милосердие».

Академик Ю.Е. Вельтишев пользовался заслуженным авторитетом среди научных сотрудников НИИ и педиатрических кафедр. Существовавший долгие годы Научный совет по педиатрии при Ученом совете Минздрава России, который возглавлял Юрий Евгеньевич, был высшей школой для ученых и профессорско-преподавательского состава, на заседаниях которого (в том числе выездных) обсуждались поистине актуальные проблемы педиатрии, носящие фундаментальный и прикладной характер.

Выступая в феврале 1997 г. на Ученом совете Министерства здравоохранения Российской Федерации с докладом «О концепции педиатрии и педиатрической науки в современных условиях», Юрий Евгеньевич смотрел далеко вперед, предвосхищая те проблемы и перспективы, которые актуальны для педиатрической науки и практики сегодняшнего дня:

«Теоретической основой современной научной и практической педиатрии должна служить концепция риска болезни — безопасности развития детей, определяющая первостепенную значимость предупреждения болезней и хронических форм патологии, начиная с внутриутробного периода. При этом риск для здоровья детей должен прогнозироваться на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях на основе многофакторного анализа (взаимодействие социально-экономических, экологических, эпидемиологических, биологических, наследственных, семейных и медико-организационных факторов).

Для служб здравоохранения такой принцип позволит определить приоритетность мероприятий, направленных на улучшение показателей здоровья детей. Педиатры должны решать многие общие проблемы

здоровья детей и семьи в тесном контакте с другими специалистами медицины — в области гигиены, генетики, эпидемиологии, другими представителями теоретической и клинической медицины.

Профилактика многих болезней взрослых — ранних форм атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, язвенной болезни, мочекаменной болезни, ожирения, диффузных заболеваний соединительной ткани и многих других болезней должна начинаться у детей по крайней мере в школьном возрасте.

Стержневой основой прикладной педиатрической науки должны стать профилактика детской инвалидности, превентивная терапия, функциональная реабилитация детей-инвалидов и интеграция их в общество. В отличие от взрослых, у детей ведущими причинами инвалидизации служат врожденные, наследственные и интранатальные поражения центральной нервной системы и органов чувств, опорно-двигательного аппарата. Это требует смещения усилий в профилактической деятельности педиатров на самые ранние периоды жизни, включая фетальный и перинатальный периоды развития. В современных условиях должна получить также научную поддержку экологическая педиатрия и экогенетика».

Ю.Е. Вельтишев всю жизнь активно передавал свои знания молодым ученым и врачам. Практически во всех странах СНГ, а также в ряде стран дальнего зарубежья есть его ученики. Он заражал своей научной одержимостью и умением уважительно относиться к научному поиску, к формированию и достижению цели научного исследования. Те научные сотрудники, кто работал с Юрием Евгеньевичем, знают, что он не любил слова «изучить», так как изучать можно до бесконечности, не любил заглавие научных статей или диссертационных работ «К вопросу...». Он говорил: «...нужно к ответу, а не к вопросу». Вообще к каждой статье, каждой работе сотрудников он относился очень внимательно, заставляя нас мыслить с позиций врача-педиатра. Многие рукописи Юрия Евгеньевича, рецензии на статьи, замечания, предложения мы храним как напутствие, доброжелательные рекомендации и, наконец, как учебные пособия.

На съездах педиатров Юрия Евгеньевича всегда бурно приветствовала педиатрическая общественность. Его знали, глубоко уважали педиатры во всех, даже самых отдаленных уголках страны. Он критически относился к введению платных услуг в педиатрии, к движению за присвоение звания «Больница, доброжелательная к ребенку». Он всегда с возмущением говорил «Разве может быть детская больница, неблагоприятная к ребенку?»

Его талант многообразен. Обладая энциклопедическими знаниями, Юрий Евгеньевич свободно владел несколькими иностранными языками. Он был блестящий оратор, полемист, внимательный слушатель и отзывчивый человек. Юрий Евгеньевич находился до конца своих дней в постоянном творческом

поиске, генерируя все новые и новые идеи. Близкие люди знают о его увлечении искусством, в частности, живописью, музыкой.

За заслуги в области здравоохранения Юрий Евгеньевич отмечен государственными наградами: орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, «Знак Почета», Дружбы народов, медалью «За доблестный труд». Но самой большой памятью об этом светлом, преданном отечественной педиатрии и мировой науке человеке является присвоение институту имени этого великого ученого-педиатра. Газета «Российское здоровье и общество», поздравляя Ю.Е. Вельтишева с 70-летием, обратилось к юбиляру: «С какими мыслями Вы отмечали недавно свой юбилей?» В ответ Юрий Евгеньевич сказал: «Я подхожу к нему согласно латинской поговорке: «Я сделал все, что мог, пусть другие сделают лучше»».

«Мне казалось, он был всегда. Мне кажется, он будет всегда. Сейчас, сегодня это зависит от нас: учеников, коллег, друзей. Ибо человек жив до тех пор, пока жива память о нем». Эти слова Ольги Ганевой, журналистки.

А от себя хочу обратиться к молодым педиатрам: чаще возвращайтесь и пользуйтесь великими научными трудами и общечеловеческими ценностями, которые оставил нам Юрий Евгеньевич Вельтишев.

Список трудов Ю.Е. Вельтишева, о которых необходимо знать педиатру!

1. *Вельтишев Ю.Е.* Применение нейроплегических препаратов в комплексной терапии токсических состояний у детей раннего возраста. Дисс. на соискание ученой степени кандидата мед. наук. М., 1961 г.
2. *Вельтишев Ю.Е.* Физиология и патология водно-солевого обмена в детском возрасте. Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. М., 1967 г.
3. *Вельтишев Ю.Е.* Водно-солевой обмен ребенка. М.: Медицина, 1967.
4. *Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтишев Ю.Е.* Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971.
5. *Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е.* Болезни почек у детей. М.: Медицина, 1973.
6. *Барашнев Ю.И., Вельтишев Ю.Е.* Наследственные болезни обмена веществ у детей. Л.: Медицина, 1978.
7. *Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е.* Наследственные и врожденные нефропатии у детей. Л.: Медицина, 1978.
8. *Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е.* Клиническая иммунология детского возраста. Л.: Медицина, 1979.
9. *Ананенко А.А., Барашнев Ю.И., Вельтишев Ю.Е. и др.* Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. Под ред. Ю.Е. Вельтишева, Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1979.
10. *Вельтишев Е.Ю., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А.* Обмен веществ у детей. М.: Медицина, 1983.

11. Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986.
 12. Вельтищев Ю.Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма. Вопросы охраны материнства и детства. 1989, №10.
 13. Вельтищев Ю.Е., Балева Л.С. Действие малых доз ионизирующей радиации на иммунную систему детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1991, №12.
 14. Вельтищев Ю.Е. Становление иммунной системы. Врач. 1991, №12.
 15. Наследственная патология человека. Под общей ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.П. Бочкова. М.: Медицина, 1992.
 16. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996.
 17. Харьковская Р.М., Вельтищев Ю.Е. Ожирение у детей. Моск. НИИ педиатрии и дет. хирургии. АО «Дэ-микон». М.: Б. и., 1997.
 18. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998.
 19. Вельтищев Ю.Е., Белозеров Ю.М., Кобринский Б.А. и др. Неотложные состояния у детей (справочник). Под ред. Ю.Е. Вельтищева, Б.А. Кобринского. М.: Медицина, 1994.
 20. Вельтищев Ю.Е., Воробьев А.И. Справочник практического врача. М.: Медицина, 2005.
 21. Вельтищев Ю.Е., Шаробаро В.Е. Боль у детей. М.: Медицина, 2007.
- Цикл лекций по профилактической и превентивной педиатрии. 1994–2005**
1. Вельтищев Ю.Е. Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка. 1994 г.
 2. Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней. 1994 г.
 3. Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. 1996 г.
 4. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология. 1996 г.
 5. Вельтищев Ю.Е. Этика, медицинская деонтология и биоэтика в педиатрии. 1997 г.
 6. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка. 2000 г.
 7. Вельтищев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка. 2000 г.
 8. Вельтищев Ю.Е., Зелинская Д.И. Детская инвалидность. 2000 г.
 9. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. 2000 г.
 10. Новиков П.В., Вельтищев Ю.Е. Роль наследственности в патологии детского возраста. 2002 г.
 11. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. 2005 г.

Поступила: 10.09.20

Received on: 2020.09.10

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

23–25 ноября, 2020

ONLINE



Бесплатное участие

- 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
- 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, профессор, 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.

Контакты

По вопросам участия

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич

d_degtiarev@oparina4.ru

Ионов Олег Вадимович

o_ionov@oparina4.ru

Анестезиология-реаниматология:

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

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам участия

в выставке:

Князева Анастасия

Менеджер проекта

knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Аккредитация СМИ:

Ольга Еремеева

pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

моб.: +7 (926) 611-23-59

М+Д МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Реклама



XVII РОССИЙСКИЙ ОНЛАЙН КОНГРЕСС
**«ПЕДИАТРИЯ
И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ
В ПРИВОЛЖСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ
ОКРУГЕ»**

2-3 ДЕКАБРЯ 2020Г.

PEDIATRIA-KZN.RU

