

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2020

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 техно-

логий 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 № 1126

Отпечатано в типографии:

ООО «СОФИТ»

115516, г. Москва,

Кавказский бульвар, д. 57

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Асманов А.И. к.м.н., г. Москва, Россия

Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

г. Саранск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рыков М.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия

Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия

Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия

Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания

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

Переновска П.И. проф., Болгария

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

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

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

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 65

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

6.2020

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

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

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Secretary

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

Science Editor

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

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrin V.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kuchero Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Rykov M.Y., MD, PhD, Moscow, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year

Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Rospechat» catalogue:

Index 73065

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 1126

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ЮБИЛЕЙ

В.И. Кириллов (к 75-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

Балева Л.С., Сипягина А.Е.

Экологическая педиатрия — актуальная проблема современности

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Савенкова Н.Д.

Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии

Сальков В.Н., Худоерков Р.М., Сухоруков В.С.

Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова

Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л.,

Бавыкин Д.В.

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Агарков Н.М., Чурносков М.И., Осипова О.А.,
Шарапова О.В., Модестов А.А., Коровин Е.Н.,
Эккерт Н.В.

Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных

Аксенова М.Е., Повилайтите П.Э., Конькова Н.Е.,
Длин В.В.

Диагностическое значение экспрессии коллагена IV типа в почечных гломерулах при синдроме Альпорта

Кимирилова О.Г., Харченко Г.А.

Клиническое значение определения уровня иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кочнева Л.Д.,
Гевандова М.Г., Курьянинова В.А., Стоян М.В.,
Кашников В.С., Иванова А.В., Ягупова А.В.,
Кашникова С.Н.

Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией

Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Аксенова Н.В.

Анализ причин отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Балакирева Е.А., Слепухина А.В., Сериков П.В.,
Пученкова О.А., Михарева В.М., Багреева Ю.А.

Нутритивная поддержка ребенка со спинальной мышечной атрофией Верднига—Гоффмана

Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С.,
Сафонова М.П., Сипягина А.Е.

Синдром Барде—Бидля

Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С.,
Меликян Л.П., Павлова М.С.

Сосудистый тип синдрома Элерса—Данло — редкое моногенное заболевание соединительной ткани

ANNIVERSARY

5 V.I. Kirillov (On his 75th birthday)

LEADING ARTICLE

6 Baleva L.S., Sipyagina A.E.

Ecologic Pediatrics is a Pressing Challenge of Our Time

LITERATURE REVIEW

12 Savenkova N.D.

Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy

22 Salkov V.N., Khudoerkov R.M., Sukhorukov V.S.

Pathogenetic Aspects of Brain Lesions in Wilson—Konovalov Disease

29 Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Nastausheva T.L.,
Bavykin D.V.

Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability

ORIGINAL ARTICLES

34 Agarkov N.M., Churnosov M.I., Osipova O.A.,
Sharapova O.V., Modestov A.A., Korovin E.N.,
Eckert N.V.

Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns

42 Aksenova M.E., Povilaitite P.E., Konkova N.E.,
Dlin V.V.

Diagnostic Value of Type IV Collagen Expression in Renal Glomeruli at Alport's Syndrome

50 Kimirilova O.G., Kharchenko G.A.

Clinical Value of Concentrations of Inflammation Immunochemical Markers in Blood Serum in Children with Viral Meningitis

57 Zakharova I.N., Klimov L.Ja., Kochneva L.D.,
Gevandova M.G., Kuryaninova V.A., Stoyan M.V.,
Kashnikov V.S., Ivanova A.V., Jagupova A.V.,
Kashnikova S.N.

Social Aspects of Adherence to Gluten-Free Diet for Children and Adolescents with Celiac Disease

65 Makarov L.M., Komolyatova V.N., Aksyonova N.V.

Analysis of Reasons to Withdraw the Young Elite Athletes from Sports

CLINICAL CASES

72 Balakireva E.A., Slepukhina A.V., Serikov P.V.,
Puchenkova O.A., Mikhareva V.M., Bagreeva Yu.A.

Nutritional Support for Child with Werdnig—Hoffmann Spinal Muscular Atrophy

76 Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S.,
Safonova M.P., Sipyagina A.E.

Barde—Biedl Syndrome

84 Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S.,
Melikyan L.P., Pavlova M.S.

Vascular Type of Ehlers—Danlos Syndrome — a Rare Monogenic Connective Tissue Disease

Садыкова Д.И., Сусеков А.В., Леонтьева И.В., Закиров И.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Сабирова Д.Р., Криницкая Н.В.

Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз

ОБМЕН ОПЫТОМ

Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н.

Гипераммониемия в практике неонатолога

Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В., Барин В.Н., Седашкина О.А., Баранникова Е.А. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений

Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Зорина И.Е., Богорад А.Е. Опыт курсового применения анти-IgE-терапии при бронхиальной астме у детей

Доброванов А.Е., Дмитриев Д.В., Дмитриева Е.Ю., Густянова Л. Трудности диагностики и лечения болезни Kawasaki у детей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтеукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста

Бельмер С.В., Вольнец 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 гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3

Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Зиятдинова Н.В., Скидан И.Н. Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма

Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка

Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в 2020 г.

91 Sadykova D.I., Susekov A.V., Leontyeva I.V., Zakirov I.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Sabirova D.R., Krinitskaya N.V. Lipid metabolism disorders and thyrotoxicosis

EXPERIENCE EXCHANGE

98 Degtyareva A.V., Sokolova E.V., Zakharova E.Yu., Isaeva M.Kh., Vysokikh M.Yu., Ivanets T.Yu., Degtyarev D.N. Hyperammonemia in Neonatologist Practice

108 Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Borisova O.V., Barinov V.N., Sedashkina O.A., Barannikova E.A. Lupus Nephritis in Pediatric Practice: 20-Year Experience in Care

116 Dyakova S.E., Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V., Zorina I.E., Bogorad A.E. Experience in Course of Anti-IgE Therapy of Bronchial Asthma in Children

122 Dobrovanov O.E., Dmytriev D.V., Dmytrieva K.Yu. Hustavova L. Difficulties in Kawasaki Disease Diagnosis and Treatment in Children

FOR THE PRACTITIONER

129 Mizernitskiy Yu.L. Pathogenetic Reasoning for Use of Monteleukast (Singlon) in Acute Respiratory Viral Infections with Broncho-Obstructive Syndrome in Infants and Preschool Age Children

133 Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A., Faizullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3

145 Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Ziatdinova N.V., Skidan I.N. Influence of Nature of Infant Nutrition on Formation of Body Resistance

155 Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health

166 Geppe N.A., Kondyurina E.G., Kolosova N.G., Jabloкова E.A. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study

175 Alphabetical Author Index Of Papers Published in 2020

С новым 2021 годом!

Владимир Иванович Кириллов (к 75-летию со дня рождения)

В октябре 2020 г. мы отметили юбилей известного педиатра, нефролога профессора Владимира Ивановича Кириллова.

В.И. Кириллов — доктор медицинский наук, профессор кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Владимир Иванович закончил педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова в 1970 г. и свой трудовой путь начинал в должности старшего лаборанта на кафедре педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета, где трудится до настоящего времени уже 50 лет: ассистент, доцент, профессор. Владимир Иванович в 1974 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «Клиническое значение реакций бласттрансформации лимфоцитов, лейкоцитолита и кожно-аллергических проб при пиелонефрите у детей», а в 1990 г. — докторскую диссертацию «Патогенетические основы иммунокорригирующей терапии пиелонефрита у детей».

На протяжении всех лет своей трудовой деятельности Владимир Иванович увлечен научным поиском, внес существенный вклад в решение многих проблем нефрологии детского возраста, является автором более 180 научных работ. Владимир Иванович — прекрасный клиницист и опытный преподаватель, он активно участвует с докладами, посвященными актуальным вопросам педиатрии и нефрологии, в научно-практических конференциях и конгрессах. Под руководством В.И. Кириллова защищено 6 кандидатских диссертаций. В течение многих лет Владимир Иванович состоит членом президиума Творческого объединения детских нефрологов.

Владимир Иванович, обладая широким научным кругозором и богатым клиническим опытом, всегда стойко отстаивает свои убеждения и в то же время остается вдумчивым, умеющим слушать других человеком. В настоящее время Владимир Иванович продолжает трудовую деятельность на кафедре педиатрии



МГМСУ в качестве почетного профессора, является ответственным за научную работу кафедры, продолжает делиться своими знаниями и опытом с молодыми сотрудниками и студентами.

Мы горды тем, что работаем с ним на одной кафедре. Сердечно поздравляем Владимира Ивановича Кириллова с юбилеем! Желаем ему крепкого здоровья, семейного благополучия, бодрости и душевного комфорта!

*Сотрудники кафедры педиатрии
ФГБОУ ВО Московского государственного
медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова*

*Редколлегия журнала
«Российский вестник перинатологии и педиатрии»
присоединяется к поздравлению и желает юбиляру
здоровья и дальнейших успехов*

Экологическая педиатрия — актуальная проблема современности

Л.С. Балева, А.Е. Сипягина

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

Ecologic Pediatrics is a Pressing Challenge of Our Time

L.S. Baleva, A.E. Sipyagina

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

Здоровье детей — один из наиболее чувствительных показателей, отражающих состояние окружающей среды. Отмечена отчетливая связь структуры заболеваемости детей с экологическими особенностями региона проживания. Так, в экологически неблагоприятных регионах повышены общая заболеваемость детей, риск развития врожденных аномалий, хромосомных и генетических заболеваний, аллергических, хронических нервно-психических, онкологических и многих других болезней. Самое сложное — это определение и выделение из множества факторов именно тех химических, физических или биологических агентов, которые негативно воздействуют на здоровье человека. Можно проследить тесную связь целого ряда демографических и эпидемиологических показателей с загрязнением окружающей среды. Однако установление этой связи с действием определенных экологических, антропогенных факторов или их сочетаний нередко представляет трудную задачу. Отсутствие единого унифицированного общедоступного социологического, медицинского и экологического мониторинга не позволяет в полной мере оценить медицинскую эффективность природоохранных мероприятий, а следовательно, обосновать профилактические меры по снижению уровня экзозависимой патологии у детей.

Ключевые слова: дети, экологическая педиатрия, детское население, экпатогенные, антропогенные факторы, экпатология, демографические и эпидемиологические показатели.

Для цитирования: Балева Л.С., Сипягина А.Е. Экологическая педиатрия — актуальная проблема современности. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 6–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-6-11

The children's health is one of the most sensitive indicators of the environmental condition. A clear connection of the structure of the child morbidity with the ecological characteristics of the region of residence has been registered. Thus, the general child morbidity, risk to develop the congenital anomalies, chromosomal and genetic diseases, allergic, chronic neuropsychic, oncological and many other diseases are increased in the environmentally unfriendly regions. The hardest part is to identify and isolate from the multiple factors those chemical, physical or biological agents that affect negatively the human health. It is possible to observe the close connection of the wide range of the demographic and epidemiological indicators with the environmental pollution. However, to determine this connection with the action of the certain environmental, anthropogenic factors or their combinations is rather a challenging task. The lack of a single unified, publicly available sociological, medical and environmental monitoring does not allow to assess to the full extent the medical efficiency of the environmental measures, and, therefore, to justify the preventive measures to reduce the level of the eco-dependent pathology in the children.

Key words: children, ecological pediatrics, child population, ecopathogenic, anthropogenic factors, ecopathology, demographic and epidemiological indicators.

For citation: Baleva L.S., Sipyagina A.E. Ecologic Pediatrics is a Pressing Challenge of Our Time. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 6–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-6-11

Нарастающая индустриализация, нерациональная хозяйственно-бытовая деятельность человека, длительное использование устаревших технологий на фоне происходящих социально-экономических преобразований в обществе способствуют тому, что места проживания в городах и сельскохозяйственных районах становятся небезопасными для здоровья. На человека, как правило, влияет

не один фактор, а несколько, т.е. организм испытывает суммарную нагрузку в результате поступления физических, химических, биологических веществ в организм из атмосферного воздуха, воды, почвы, продуктов питания, подвергается воздействию экстремальных ситуаций. По данным ВОЗ, в среднем до 30% вклада в здоровье каждого из нас вносит состояние окружающей среды. В зонах экологического неблагополучия этот вклад может быть существенно выше.

Основными клеточными мишенями в организме человека служат ДНК и биологические мембраны. Именно с повреждением этих клеточных структур связывают основные эффекты длительного воздействия большинства ксенобиотиков, ультрафиолетового, рентгеновского и γ -излучения, воздействия радионуклидов — мутагенные и канцерогенные эффекты.

© Балева Л.С., Сипягина А.Е., 2020

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Имеются доказательства, что малые дозы химических веществ, ионизирующего излучения, действуя на мембраны, изменяют функциональную активность клеток, их чувствительность к нейрогуморальным факторам. При этом биохимические изменения в поврежденных клетках варьируют в широком диапазоне. Они инициируют процессы перекисного окисления липидов, белков, которые, в свою очередь, нарушают структуру и функцию биомембран [1]. В то же время деструкция биомембран, продукты их деградации вносят существенный вклад в генетические и клеточные эффекты экотоксических повреждений.

Механизмы длительного воздействия на детский организм различных экопатогенных факторов сложны и многообразны в реализации. Детский организм в связи с непрерывным ростом и развитием, критическими возрастными периодами, с функциональной незрелостью тканей и систем особенно чувствителен к влиянию сложного комплекса факторов окружающей среды. Неблагоприятное экологическое воздействие способствует перестройке метаболических процессов организма ребенка, что в последующем может приводить к формированию различных патологических состояний. Это может быть связано с тем, что адаптационные процессы детского организма неустойчивы, особенно под влиянием патологических факторов окружающей среды. Формирующаяся в процессе роста и развития иммунобиологическая система детей и механизмы детоксикации также определяют ограничение адаптативных возможностей и противoinфекционной резистентности организма ребенка.

Сложность оценки неблагоприятных экологических воздействий заключается в том, что обычно приходится иметь дело с комплексом факторов, находящихся в разных взаимоотношениях между собой, чаще всего сочетаясь и усиливая действия друг друга. Примером этому может быть сочетание эндемии местности и ионизирующей радиации в территориях, подвергшихся ионизирующей радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. При оценке взаимосвязи между состоянием здоровья и изменениями условий окружающей среды нельзя не учитывать и уровень социально-экономического развития страны. Неблагоприятное влияние загрязнения окружающей среды на здоровье детского населения России угрожает проявлению различных видов риска — генетического, тератогенного, иммунопатогенного, онкогенного и репродуктивного.

Изучением биологически неблагоприятных воздействий на здоровье популяции занимается раздел медицины, названный «environmental epidemiology», т.е. эпидемиология заболеваний, развивающихся вследствие негативного воздействия окружающей среды. Установление связи структуры заболеваемости детей с действием определенных экологических антропогенных факторов, ксенобиотиков или их

сочетаний нередко представляет сложную задачу. Так, можно проследить тесную связь с загрязнением окружающей среды целого ряда демографических и эпидемиологических показателей.

Принципиально важным является отбор доступных для учета болезней и состояний. Это так называемые маркерные заболевания, которые могут рассматриваться как индикаторы «качества» окружающей среды по определенным видам химических или физических факторов. Были выделены биологические индикаторы риска для здоровья при загрязнении окружающей среды [2]:

I. Демографические показатели: рождаемость, частота бесплодных браков, перинатальная смертность, младенческая смертность.

II. Биолого-генетические показатели: частота самопроизвольных абортов, мертворождений, врожденных пороков развития, хромосомных болезней, рождения детей с низкой массой тела, рождения детей с множественными стигмами дизэмбриогенеза.

III. Общие медицинские показатели: частота умственной отсталости, аномалий развития и поведения, хронических соматических и нейроэндокринных заболеваний, нарушений полового развития, аллергических и аутоиммунных заболеваний, первичных и вторичных форм иммунодефицитных состояний, число детей-инвалидов.

IV. Онкологические заболевания: частота лейкозов, врожденных опухолей, солидных опухолей.

Экопатогенные воздействия обусловили появление новых, неизвестных ранее болезней, среди которых Ю.Е. Вельтишев [2] выделял следующие: химическая астма — (сульфитная, изотиоцианатная); киришский синдром (астма у детей, сенсibilизированных выбросами заводов по производству полусинтетических кормов для животных); синдром напряжения—утомления, или экогенной дизадаптации; диоксиновый синдром (хлоракне, пигментация кожи, иммунодефицит); «странная» болезнь Минамата (апатические параличи, умственная отсталость вследствие поражения ЦНС метилртутью, накопленной в морских продуктах питания); болезнь Юшо (поражение кожи полихлорированными бифенилами, поступавшими с загрязненным пищевым растительным маслом); синдром токсического испанского масла (поражение соединительной ткани и мышц гидантоинами суррогатного растительного масла); синдром Рея (острая токсическая энцефалогепатопатия, вызываемая афлотоксинами, вирусами и, возможно, полихлорированными бифенилами); общая иммунная депрессия — «химический СПИД» (его вызывают диоксины, тяжелые металлы, токсичные радикалы, гидразины и др.); болезнь итаи-итаи (миопатии, вызванные кадмием); синдром черных ног (дистрофические изменения кожи ног под влиянием мышьяка); акродиния, или болезнь Феера (нейроаллергические реакции на ртуть); респира-

торный дистресс-синдром «взрослого» типа (действие на легкие токсичных радикалов кислорода, сульфит-аниона); «желтые дети» (продолжительная конъюгационная желтуха новорожденных под влиянием ксенобиотиков); синдром «нездоровых зданий» (состояние хронического утомления под влиянием радона, формальдегида) и многие другие. Этот неполный перечень экогенных болезней и синдромов следует принимать во внимание при диагностике детских заболеваний.

В крупных промышленных городах с загрязнением окисью углерода, окислами азота, сернистым газом, пылью перинатальная смертность в 2 раза превышает показатели «чистых» зон. В зонах экологического кризиса достоверно превышены младенческая и детская смертность, частота невынашивания беременности по сравнению со средними значениями по России [3]. В зонах экологического напряжения и кризиса наблюдается отставание детей в физическом, нервно-психическом развитии, отмечается высокая распространенность хронических заболеваний, достоверно превышающая таковую у детей «чистых» регионов.

Многие ксенобиотики служат причиной тяжелых реакций и поражения ЦНС — снижения IQ (коэффициента интеллектуального развития), минимальной мозговой дисфункции, аномалий поведения, невротических реакций, снижения школьной успеваемости. Однако в настоящее время данные об изменениях в ЦНС у детей из зон экологического неблагополучия занижены.

Почти все тяжелые металлы, диоксины и полихлорированные углеводороды, полициклические углеводороды оказывают угнетающее влияние на местный и системный иммунитет ребенка. Поэтому в зонах экологического неблагополучия довольно распространены подавление иммунобиологической реактивности и признаки умеренного вторичного иммунодефицита. Это в большинстве случаев объясняет частую заболеваемость, появление контингента часто болеющих детей. Однако выраженность иммунологической недостаточности не достигает крайне тяжелых степеней, которые характерны для первичных наследственных иммунодефицитов [4, 5].

Угрозу для здоровья детей, проживающих в сельских регионах, представляет контакт с пестицидами и минеральными удобрениями, что выражается в большей частоте нейровегетативных дисфункций и функциональной патологии щитовидной железы.

Клинический спектр экологически детерминированных синдромов и болезней чрезвычайно широк, поэтому их распознавание и дифференциальный диагноз связаны с большими трудностями [6]. Ю.Е. Вельтишев (1994) [2] впервые предложил проект рабочей классификации экологически детерминированных заболеваний и описал их клинические характеристики.

I. Синдром экологической дезадаптации или общей экогенной (химической) сенсibilизации. При длительном воздействии экотоксических факторов экологически детерминированные состояния и болезни проявляются в виде функциональных отклонений, общих симптомов и признаков нездоровья, которые трудно уложить в определенную нозологию и которые нередко трактуются врачами как интоксикация. Клинически ребенок вял, заторможен или, реже, гиперактивен. Дети более старшего возраста жалуются на частые головные боли, неопределенные боли в животе. Выражены нейровегетативные нарушения (артериальная дистония, аритмии сердца, изменения на ЭКГ и др.). Иногда отмечаются отставание в физическом и интеллектуальном развитии, невротические реакции, проявления вторичного иммунодефицита.

Такие проявления трудно связать с воздействием конкретных экотоксиканов. Данный симптомокомплекс, как правило, развивается при комбинированном воздействии нескольких экотоксических факторов, когда концентрация каждого из них низка для того, чтобы вызвать специфические сдвиги в организме или специфические симптомы.

Патогенез синдрома общей экологической сенсibilизации связан с блокирующим влиянием на медиаторные и рецепторные системы межклеточного взаимодействия (нейромедиаторы, интерлейкины, цитокины, клеточные рецепторы, включая гормональные). При вмешательстве в регуляторные процессы нервной, эндокринной, иммунной систем возникает широкий спектр функциональных нарушений, чаще обратимых. Синдром общей экологической сенсibilизации не может трактоваться как интоксикация, хотя многие отечественные педиатры называют интоксикацией любые проявления экотоксикологии у детей. Синдром дезадаптации—сенсibilизации должен рассматриваться как функциональная экотоксикология. Его важная особенность состоит в том, что у детей обнаруживается повышенная чувствительность к нескольким экотоксическим (химическим) факторам, что приближает данный синдром к состоянию парааллергии (специфической сенсibilизации).

II. Синдром гиперчувствительности к низким дозам химических агентов. При данном синдроме возможно объективное подтверждение существования причинно-следственных связей между наличием в окружающей среде конкретных антропогенных (особенно высоких классов токсичности) и патологическими реакциями организма. Синдром гиперчувствительности также характеризуется изменениями общей и иммунологической реактивности детского организма, но его проявления более отчетливы. В комплексе полиорганных отклонений можно выделить ведущий, или главный компонент (реакции ЦНС, кожи, бронхолегочной системы, желудочно-кишеч-

ного тракта, органов мочевой системы). Наряду с этим удается выделить признаки воздействия экопатогенного (химического) агента. Это может быть, например, диоксиновый дерматит, хлоракне, контактный дерматит или аллергия на пищевые добавки, сульфитная астма и др. Хроническая гиперчувствительность может проявиться как в угнетении, так в активации реакций организма. Это аллергия в первоначальном представлении С. Pirquet (1907), который понимал под данным термином извращение чувствительности организма в сторону ее снижения или повышения.

Наиболее детально изучены реакции химической гиперчувствительности иммунной системы. К ним относятся следующие:

- вторичная иммунологическая недостаточность;
- аллергические реакции немедленного типа и атопическая аллергия (бронхиальная астма, нейродермит, мигрень, артриты, полиорганный аллергия). Аутоаллергические процессы (аутоиммунные болезни) также в своей основе имеют наследственную предрасположенность («аутоиммунный диатез») и связаны большей частью с определенными фенотипами антигенов тканевой совместимости HLA или с наследственным дефицитом отдельных компонентов системы комплемента C2 или полиморфной системы C4. Ксенобиотики нередко выполняют роль гаптенов (небелковых структур антигенов);
- реакции гиперчувствительности замедленного типа возникают в результате активации сенсibilизированных цитотоксических лимфоцитов. Сенсibilизирующую роль при этом играют микробные агенты (например, микобактерии туберкулеза, стрептококк), а также химические агенты (динитрохлорбензол, анилин, аминофенол, ртуть, никель, хром, каучук, синтетические ткани и др.);

– псевдоаллергия — особый тип реакций, в основе которых лежит прямое высвобождение медиаторов воспаления и аллергии. Непосредственное высвобождение гистамина тучными клетками, базофилами возникает под влиянием хлорорганических пестицидов, токсичных радикалов кислорода, озона, сульфитов, бензойной кислоты.

При гиперчувствительности к низким дозам ксенобиотиков ведущее патогенетическое значение имеет нарушение регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия, которые не могут рассматриваться как интоксикация или токсикоз. К проявлениям химической гиперчувствительности должен быть отнесен синдром бронхиальной гиперреактивности или синдром бронхиальной раздрации, представляющий неспецифическую реакцию бронхолегочной системы на разного рода ирригенты (сажа, пыль, асбест, двуокись серы, формальдегид и др.). При этом часто развивается недостаточность системы местного иммунитета и мукоцилиарного клиренса [7].

III. Хроническая ксеногенная интоксикация. Поражение различных систем и органов (нервной, сердечно-сосудистой, печени, почек и др.) может проявляться синдромом хронической ксеногенной интоксикации в результате хронического действия на организм тяжелых металлов, диоксинов, полихлорированных бифенилов и др. Обычно речь идет об агентах, которые медленно выводятся из организма, длительно накапливаются в костной, жировой ткани, головном мозге.

При хронической ксеногенной интоксикации повреждающее действие химических агентов проявляется уже на уровне клеток и тканей вплоть до некроза и тогда патологический процесс может стать необратимым даже после элиминации патологически агентов (например, гибель нейронов при свинцовой интоксикации). При интоксикации проявляются такие феномены, как апоптоз и цитоллиз (мембранолиз), разрушение клеточных мембран, что ведет к клеточной гибели, блокаде ферментных систем биоэнергетики с гистотоксическими и дегенеративными последствиями, нарушению гомеостаза, анаболических процессов и клинически может проявляться в виде астенизации, задержке роста, дистрофии.

Выраженность интоксикации во многом зависит от класса токсичности вещества, продолжительности его поступления и индивидуальной чувствительности к нему. Экологическая педиатрия рассматривает в основном хронические формы интоксикации, тогда как острые отравления — предмет токсикологии. Примерами хронической ксеногенной интоксикации могут служить свинцовая энцефалопатия, арсеникоз или хроническое отравление мышьяком (развивается при превышении ПДК* в 100–1000 раз), хроническая ртутная интоксикация (болезнь Фееера, болезнь Минамата).

IV. Хронические болезни. Большинство хронических болезней человека имеет мультифакторную природу — они развиваются при наличии наследственного предрасположения (диатезов) и при соответствующем воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе химических экпатогенов.

Причиной хронических болезней нередко служат аутоаллергические процессы, при которых ксенобиотики выступают как гаптены, индуцирующие реакции иммунной системы против собственных тканей (гидразины, соли золота и др.). Другие варианты экпатологии детского возраста включают развитие определенных нозологических форм, формирование которых в большей степени определяется путями поступления, депонирования и элиминации экотоксинов. Таким образом, уже в детском возрасте возможно развитие заболеваний, которые ранее рас-

*Предельно допустимая концентрация.

смагивались как профессиональные болезни. Чаще всего такого рода болезни, как флюороз, пневмокониоз, наблюдаются у жителей в непосредственной близости от промышленного производства.

Ксенобиотики могут индуцировать мутации генов соматических клеток соответствующих органов и систем на фоне полигенного предрасположения. Другими словами, они могут служить эпигенетическими факторами развития хронических болезней. В таком случае они могут стать причиной асинхронии развития тканей (тканевая гипопластическая дисплазия, дизэмбриогенез), что также нередко служит основой формирования хронических воспалительных процессов. Для хронической экогенной патологии характерны атипичность клинических проявлений, полиорганный характер поражений, резистентность к лечению и наличие у ребенка маркеров предрасположения.

Диагностика экопатологических состояний в педиатрии отличается определенной спецификой, которая включает сопоставление данных о загрязнении окружающей среды с показателями гиперчувствительности детского организма по отношению к предполагаемым поллютантам и сведениями о накоплении экопатогенов (ксенобиотиков) в организме. Принимается во внимание медико-экологическая характеристика территории проживания семьи ребенка: возможные выбросы промышленных и химических предприятий, экологическое загрязнение сельских регионов, жилищные условия, медико-демографические и эпидемиологические показатели указанного региона, наличие профессиональных заболеваний у членов семьи, особенности семейного предрасположения к болезням. Необходимо также оценить социально-экономический статус семьи, так как низкая социальная обеспеченность семьи, ее невысокий культурный уровень повышают вероятность контактов ребенка с различными экопатогенными агентами.

Важно оценивать:

- физико-химические свойства вещества, имеющие определяющее значение для характеристики его потенциальной опасности, в частности зависимость его активности от химической структуры;

- источники поступления в окружающую среду, пути и характер воздействия;

- метаболические и фармакокинетические особенности, т.е. превращения, которые вещество претерпевает в организме, и свойства тех продуктов его распада, которые могут давать более выраженные токсические эффекты.

Ребенок, у которого подозревается экологически детерминированное заболевание, подлежит тщательному клинико-лабораторному обследованию с проведением функциональных нагрузочных тестов, полного клинического анализа крови и мочи и (по показаниям) — определение вида и уровня ксенобиотиков в биологических субстратах, включая

волосы, выпавшие зубы, удаленные полипы, миндалины. Подтвердить интоксикацию позволяет определение концентрации предполагаемых экотоксинов в биосубстратах (в крови, менее надежно — в моче и волосах) и специальные исследования, выявляющие токсические изменения клеток крови (токсическая зернистость нейтрофилов, тельца Гейнца в эритроцитах, признаки мембранолиза и др.). Необходимо разработка новых тестов и методов, позволяющих выявлять состояние гиперчувствительности организма к экопатогенам, включая генетические исследования соматических клеток, аддукты ксенобиотиков с ДНК, белками, гемоглобином и др. [8].

Существуют различные подходы к решению проблемы «здоровье—окружающая среда». Один из подходов предполагает популяционные исследования по соотношению уровней заболеваемости на исследуемой территории (в том числе с учетом структуры патологии) и характера токсичных и потенциально токсичных химических соединений или физических факторов. Второй подход — анализ методом «случай» — контроль при проведении специальных исследований с соблюдением правил их выполнения. Третий подход — проспективное когортное исследование, учитывающее целый ряд факторов, характеризующих когорты: наследственное предрасположение к экопатологии и функциональные характеристики организма. Последние два подхода могут осуществляться выборочно (на ограниченных контингентах) в целях получения более полного представления о влиянии ксенобиотиков на организм, но быть обоснованными с позиций доказательной медицины. Все эти подходы осуществляются на основе долгосрочного мониторинга состояния здоровья детей и окружающей среды на местном, региональном и федеральном уровнях [9].

Однако экологически детерминированные заболевания и состояния проявляются не у всех членов популяции. Большое значение необходимо уделять правилам аналитической эпидемиологии при анализе данных, связанных с экопатологией: расчет показателей абсолютного и относительного риска экологически обусловленной патологии в соответствии со степенью и характером загрязнения окружающей среды. Относительный риск экопатологии, как правило, невелик. Такая патология возникает при относительно небольшом, в 5–10 раз, превышении ПДК веществ только у особых контингентов детей, отличающихся повышенной чувствительностью к конкретным химическим агентам. Концентрации для ксенобиотиков, при которых наступает хроническая интоксикация, значительно выше (80–100 ПДК) даже для веществ I класса токсичности. Необходимо подчеркнуть, что отсутствие единого унифицированного общедоступного социального, медицинского и экологического мониторинга и их взаимосвязи не позволяет в полной

мере оценить медицинскую эффективность природо-охранных мероприятий, а следовательно, обосновать профилактические меры по снижению уровня эко-зависимой патологии у детей.

Несмотря на то что на первый план все в большей степени выдвигаются социальные причины ухудшения здоровья, ослабление внимания к экологическим факторам чревато невосполнимыми потерями

здоровья населения в ближайшем и отдаленном будущем. Вместе с тем важно, что как на уровне социума, так и на индивидуальном уровне, все меры должны быть обоснованными, дифференцированными и индивидуальными по отношению к территориям проживания с разной степенью экологического неблагополучия и угрозы для здоровья детского населения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. Химическая физика 2003; 22(2): 141–154. [Burlakova E.B., Konradov A.A., Mal'tseva E.L. Effects of super low doses of biological active substance and low intensive physical factors. Khimicheskaya fizika 2003; 22(2): 141–154. (in Russ.)]
2. Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общественная стратегия профилактики болезней. Лекция для врачей. М., 1994; 66. [Veltishev Yu.E. Children's health state and public strategy of disease prevention. Lecture for doctors. Moscow, 1994; 66. (in Russ.)]
3. Вельтищев Ю.Е. Этика, медицинская деонтология и биоэтика в педиатрии. Лекция для врачей. М., 1997; 68. [Veltishev Yu.E. Ethics, medical deontology and bioethics in pediatrics. Lecture for doctors. Moscow, 1997; 68. (in Russ.)]
4. Вельтищев Ю.Е., Балева Л.С. Действие малых доз и ионизирующей радиации на иммунную систему детей. Вопросы охраны материнства и детства 1991; 12: 3–10. [Veltishev Yu.E., Baleva L.S. Influence of low doses ionizing radiation upon children's immune system. Voprosy okhrany materinstva i detstva. 1991; 12: 3–10. (in Russ.)]
5. Яковлева И.Н., Балева Л.С. Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2006; 5(1): 22–31. [Yakovleva I.N., Baleva L.S. Influence of low doses ionizing radiation upon children's immune system. Voprosy gematologii onkologii i immunopatologii v pediatrii 2006; 5(1): 22–31. (in Russ.)]
6. Царегородцев А.Д., Виктор А.А., Османов И.М. Экологическая педиатрия. М.: Триада-Х, 2011; 328. [Tsaregorodtsev A.D., Viktorov A.A., Osmanov I.M. Ecological pediatrics. Moscow: Triada-X, 2011; 328. (in Russ.)]
7. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Терлецкая Р.Н., Лаврентьева Е.Б., Яковлева И.Н., Зотова С.А., Цымлякова Л.М. Этапы организации медицинской помощи детям, подвергшимся действию экопатологических факторов. Российский медицинский журнал 2007; 2: 27–30. [Sipyagina A.E., Baleva L.S., Terletskaya R.N., Lavrent'eva E.B., Yakovleva I.N., Zotova S.A., Tsymlyakova L.M. The organizing stages of medical help in children, subjected to the action of ecompathological factors. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 2007; 2: 27–30. (in Russ.)]
8. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергнувшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(4): 6–10. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Children's health state in Russia, radioactive polluted as the result of the Chernobyl accident. The 29 years summary of Children's scientific and practical center of antiradiational protection. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 6–10. (in Russ.)]
9. Мизерницкий Ю.Л. Экологически обусловленные аллергические заболевания легких у детей и загрязнение атмосферного воздуха. В кн.: Экологическая безопасность России. М., 2002; 216–219. [Mizernitskiy Yu. L. Ecological allergic lung diseases in children and atmospheric air pollution. In: Environmental safety of Russia. M., 2002; 216–219. (in Russ.)]

Поступила: 25.10.20

Received on: 2020.10.25

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.

Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии

Н.Д. Савенкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy

N.D. Savenkova

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

В результате всемирных генетических исследований получена фундаментальная информация о патогенезе гормонорезистентного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. Мутации генов, кодирующих основные компоненты базальной мембраны клубочков почки, структурные и функциональные белки подоцита, ответственны за развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома с типичной гистологической картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза. В соответствии с научно обоснованной международной стратегией клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом являются стандартом диагностики наследственного нефротического синдрома у детей, которым рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала терапии стероидами и до биопсии почки. Ранний генетический диагноз обеспечивает персонализированный подход к выбору лечебных воздействий с учетом особенностей генотипа и фенотипа врожденного или инфантильного нефротического синдрома у конкретного ребенка. Современная стратегия ведения таких детей предусматривает осуществление консервативной терапии и ранней трансплантации родственной почки при достижении массы тела 10–15 кг (в этом случае почки удаляют и трансплантируют при одной и той же операции) либо двусторонней нефрэктомии одновременно или поэтапно одной, затем второй почки и перитонеального диализа, затем трансплантации почки детям при достижении массы тела 10–15 кг. По данным регистра ESPN/ERA-EDTA (2016), 5-летняя выживаемость детей с врожденным нефротическим синдромом, обусловленным мутацией гена *NPHS1*, после трансплантации почки составляет 91%, аллотракта – 89%. Пути решения актуальной проблемы отечественной педиатрии: внедрение в практику международной стратегии ведения детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом с новыми возможностями генетической диагностики и терапии, замещающей функцию почек, интенсификация трансплантации почки и ее доступности, проведение эпидемиологических исследований наследственного нефротического синдрома.

Ключевые слова: новорожденные и грудные дети, врожденный и инфантильный нефротический синдром, генотип-фенотип корреляции, изолированные и синдромальные формы, стратегия ведения.

Для цитирования: Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями диагностики и терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6):12–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21

Due to the worldwide genetic research, the fundamental information was obtained regarding the pathogenesis of the hormone-resistant congenital and infantile nephrotic syndrome in children. The mutations in the genes encoding the main components of the basement membrane of the kidney glomeruli, structural and functional podocyte proteins are responsible for the development of the congenital and infantile nephrotic syndrome with the typical histologic pattern of the diffuse mesangial sclerosis or focal segmental glomerulosclerosis. In accordance with the evidence-based international strategy, the clinical phenotyping combined with the targeted genetic analysis is the diagnosis standard for the hereditary nephrotic syndrome in children that are recommended to perform the genetic analysis prior to start of the steroid therapy and prior to the kidney biopsy. The early genetic diagnosis assures the personalized approach to the choice of the therapies considering the genotype and phenotype specifics of the congenital or infantile nephrotic syndrome in the particular child. The up-to-date strategy for the management of such children provides the carrying out of the conservative therapy and early transplantation of the related kidney when reaching 10–15 kg body weight (in this case, the kidneys are removed and transplanted during the same surgery), or the bilateral nephrectomy simultaneously or one stepped, then the second kidney and peritoneal dialysis, then kidney transplantation for the children reached 10–15 kg body weight. According to ESPN / ERA-EDTA register (2016), the 5-year survival rate of the children with the congenital nephrotic syndrome caused by *NPHS1* gene mutation is 91% after kidney transplantation, 89% after allograft. The solutions for the pressing challenge of the domestic pediatrics are as the following: introduce the international strategy into the practice of the children management with the congenital and infantile nephrotic syndrome with the new possibilities of the genetic diagnosis and therapy replacing the kidney function; enhance the kidney transplantation and its availability; carry out the epidemiological studies of the hereditary nephrotic syndrome.

Key words: newborns and infants, congenital and infantile nephrotic syndrome, genotype/phenotype correlation, isolated and syndromic forms, management strategies.

Key words: newborn and infants children, congenital and infantile nephrotic syndrome, genotype-phenotype correlations, isolated and syndromic forms, strategy management.

For citation: Savenkova N.D. Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy. Ross Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 12–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21

© Савенкова Н.Д., 2020

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9415-4785

e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

Актуальность проблемы, освещенной в настоящей статье, обусловлена особенностями развития, течения и исхода изолированных и синдромальных форм наследственного нефротического синдрома, в большинстве случаев гормонорезистентного у новорожденных и грудных детей [1–8]. Важно представить педиатрам новейшие данные о фенотипических и генотипических особенностях этих форм заболевания, стратегии ведения детей с новыми возможностями молекулярно-генетической диагностики и лечения.

В педиатрической нефрологии были обоснованы терминология и определение врожденного и инфантильного нефротического синдрома у новорожденных и грудных детей на основании того, что существует внутриутробное поражение с манифестацией нефротического синдрома после рождения, тяжелое течение с осложнениями, высокий риск летального исхода. Нефротический синдром, возникший у детей в возрасте 0–3 мес, принято считать врожденным, в 4–12 мес — инфантильным. Клинически врожденный и инфантильный нефротический синдром проявляется изолированной или синдромальной формой с мультисистемными проявлениями [1–5, 7–9]. По ответу на терапию преднизолоном традиционно выделяют гормоночувствительный и гормонорезистентный врожденный и инфантильный нефротический синдром [1–5, 7–9]. Стероидорезистентный нефротический синдром, возникший у новорожденных и грудных детей, часто прогрессирует в почечную недостаточность уже в детском возрасте [1, 4, 5, 7–9].

В результате проведенных во многих странах мира генетических исследований получена фундаментальная информация о патогенезе врожденного инфантильного нефротического синдрома у детей. Мутации в генах, кодирующих компоненты базальной мембраны клубочков почки и щелевой диафрагмы, структурные или функциональные белки подоцитов, доказаны при гормонорезистентном и гормоночувствительном врожденном и инфантильном нефротическом синдроме у детей [1–10]. В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [3] представлены номера, кодирующие характеристики фенотипа и генов, мутации которых ведут к развитию указанных форм заболевания.

В настоящее время известно, что у детей наследственный врожденный нефротический синдром в 75% случаев обусловлен мутациями в одном из 5 генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*; инфантильный нефротический синдром чаще обусловлен мутациями в одном из 9 генов: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6* [1, 2, 5, 7–9]. Это положение в дальнейшем может быть пересмотрено на основании регистров международных эпидемиологических исследований наследственного нефротического синдрома у детей. По данным

А. Trautmann и соавт., регистра PodoNet (2015) [10], при обследовании 1655 детей в 64% случаев был установлен стероидорезистентный нефротический синдром в первые 5 лет жизни и в 6% — врожденный нефротический синдром. Генетический скрининг, проведенный у 1167 детей с нефротическим синдромом, выявил в 23,6% случаев мутации генов *NPHS2* (138), *WT1* (48), *NPHS1* (41).

R. Preston и соавт. (2019) [2], обобщив данные литературы, представили характеристики фенотипа и генотипа изолированного и синдромального нефротического синдрома. Авторы рекомендуют клиническое фенотипирование и целевой генетический анализ детям с целью диагностики наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома. H. Jalanko, C. Holmberg (2016) [1] на основании генетических исследований выделили первичный врожденный и вторичный врожденный нефротический синдром, ассоциированный с внутриутробными инфекциями.

Изолированные формы наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

Врожденный нефротический синдром вследствие мутации гена NPHS1. Мутации гена *NPHS1*, локализованного на хромосоме 19q13.1 и кодирующего синтез нефрина подоцитами, обуславливают развитие аутомно-рецессивного врожденного нефротического синдрома (тип 1) [1–6]. Клинический фенотип и мутации гена *NPHS1* впервые были выявлены в финской популяции, поэтому используется терминология «врожденный нефротический синдром финского типа» [1–6]. Мутации *NPHS1* часто выявляют при нефротическом синдроме у детей различного этнического происхождения [1–5, 9, 10]. Эти мутации клинически манифестируют у детей в возрасте 0–10 лет полным нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией [1–5, 7–10]. Характерно повышение уровня альфа-фетопroteина в материнской сыворотке и амниотической жидкости на 19–21-й неделе гестации [1, 7, 8, 11]. У плода с 16–22 нед гестации обнаруживают изменения клубочков почки и дилатацию канальцев, у детей при светооптической микроскопии биоптатов выявляют увеличение мезангиального матрикса, расширение канальцев, интерстициальный фиброз, диффузный мезангиальный склероз или фокально-сегментарный гломерулосклероз, реже минимальные изменения по электронной микроскопии, при иммуногистохимическом исследовании — отсутствие экспрессии нефрина в щелевой диафрагме [1, 5, 7–9]. Врожденный нефротический синдром финского типа у детей прогрессирует в почечную недостаточность в возрасте от 7 мес до 15 лет [1–5, 7–9].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена NPHS2 (или PDCN).

Ген *PDCN* картирован на хромосоме 1q25–q31, кодирует подоцин — интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [1–5]. Мутации гена *PDCN* ответственны за развитие у новорожденных, грудных детей и взрослых изолированного нефротического синдрома с аутомно-рецессивным типом наследования (тип 2) [1–5]. Гистологические данные при мутациях гена *PDCN* характеризуют как минимальные изменения или фокально-сегментарный гломерулосклероз с резистентностью к стероидной терапии, редко с чувствительностью к ней [4, 5, 7–9], с прогрессированием в почечную недостаточность у детей в возрасте 2–5 лет [4].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена PLCE1. Нефротический синдром (тип 3) с аутомно-рецессивным типом наследования обусловлен мутацией гена *PLCE1*, картированного на хромосоме 10q23q24 и кодирующего фосфолипазу C эпсилон-1 [1–5, 12–14]. В результате мутаций указанного гена экспрессия подоцина и нефрина в щелевой диафрагме уменьшается, что приводит у детей в возрасте 0–8 лет к развитию подоцитопатии с нефротическим синдромом с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом, резистентностью к стероидной терапии, развитием почечной недостаточности в возрасте от 5 мес до 12 лет [1, 4, 5]. У больных детей изредка отмечают полную чувствительность к терапии преднизолоном и циклоспорином [5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена CD2AP. Ген *CD2AP* картирован на хромосоме 6p12.3, кодирует ассоциированный с CD2 протеин, экспрессируемый в щелевой диафрагме. Мутации гена *CD2AP* приводят к нарушению ее структуры и функции [1–5]. У детей диагностируют аутомно-рецессивный гормонорезистентный врожденный и инфантильный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, исходом в почечную недостаточность до 3-летнего возраста [2–5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена LMX1B. Ген *LMX1B* картирован на хромосоме 9q34, кодирует протеин Lmx1b [2–5]. Экспрессия почечного Lmx1b выражена в подоцитах, вследствие мутации развивается подоцитопатия с изолированным нефротическим синдромом аутомно-доминантного типа наследования [4, 5, 15]. О. Воег и соавт. (2013) [4, 15] указали на мутацию гена *LMX1B* (p.R249Q) у пациентов с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Y. Narita и соавт. (2017), N. Andeen и соавт. (2018) [16, 17] выявили мутации гена *LMX1B* у детей и взрослых с изолированным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным

гломерулосклерозом без клинических проявлений остеоониходисплазии, характерных для синдрома ногтей-надколенника (nail-patella syndrome).

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена CRB2. Ген *CRB2*, картированный на хромосоме 9q33.3, кодирует протеин Crumbs homolog protein 2, экспрессируемый в щелевой диафрагме [1–5, 18]. Мутации этого гена вызывают аутомно-рецессивный врожденный и инфантильный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, резистентный к преднизолонотерапии [1–5, 18].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена MYO1E. Аутомно-рецессивный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом вследствие мутации гена *MYO1E*, картированного на хромосоме 15q 22 и кодирующего миозин 1E, манифестирует у детей в возрасте от 2 мес до 9 лет [1–4]. Нефротический синдром гормонорезистентен, исход в почечную недостаточность наблюдается в возрасте 1–6 лет [1–4].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена TRPC6. Ген *TRPC6*, локализованный на хромосоме 11q21–q22, кодирует переходный рецептор потенциального канала С6 в щелевой диафрагме и подоцитах [1–5]. Мутации гена *TRPC6* ответственны за развитие аутомно-доминантного гормонорезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, манифестирующего у детей в возрасте 0–18 лет [4, 5]. Исход этой формы заболевания в терминальную стадию почечной недостаточности происходит в раннем и дошкольном возрасте [4].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена ARHGDI. Нефротический синдром (тип 8) у детей обусловлен аутомно-рецессивной мутацией гена *ARHGDI*, картированного на хромосоме 17q25.3 и кодирующего Rho-GDIA-альфа-ингибитор [1–5]. Эта мутация приводит к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [1–5]. Стероидорезистентный нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом прогрессирует в почечную недостаточность у детей в возрасте от 3 мес до 3 лет [1, 4, 5], реже отмечают частичную чувствительность к терапии преднизолоном или циклоспорином [2, 5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена WT. Ген *WT1* — супрессор опухоли Вильмса, картированный на хромосоме 11p13, кодирует белок опухоли Вильмса (Wilm's Tumor Protein) [1–5]. Мутации этого гена ответственны за развитие у новорожденных и грудных детей изолированных форм нефротического синдрома (тип 4) с диффузным мезангиальным склерозом и аутомно-рецессивным или аутомно-

доминантным наследованием [2–5]. Нефротический синдром характеризуются гормонорезистентностью и исходом в почечную недостаточность либо чувствительностью к терапии и выходом в ремиссию [2–5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена LAMB2. Изолированный нефротический синдром (тип 5) с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей обусловлен мутацией гена *LAMB2*, картированного на хромосоме 3p21 и кодирующего компонент базальной мембраны клубочка бета-2-ламинин [1–5]. Нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом протекает без аномалий глаза, характерных для синдрома Pierson, исход в почечную недостаточность наблюдается в возрасте 0–20 лет [4, 5].

Инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена EMP2. Ген *EMP2* картирован на хромосоме 16p13, кодирует эпителиальный мембранный протеин 2-го типа, экспрессированный в ножках подоцитов [2–5]. Вследствие мутации гена *EMP2* у детей манифестирует аутосомно-рецессивный нефротический синдром (тип 10) с сохранной функцией почек, часто рецидивирующий, гормоночувствительный с исходом в ремиссию, реже стероидорезистентный с ремиссией в результате терапии циклофосфаном [2–5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена TBC1D8B. Мутации гена *TBC1D8B*, картированного на Xq22.3, обуславливают развитие нефротического синдрома (тип 20) с X-сцепленным рецессивным типом наследования [3, 19]. G. Dorval и соавт. (2019) [19] выявили в одной семье у 3 новорожденных и грудных детей гормонорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом вследствие мутации данного гена.

Синдромальные формы наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Denys–Drash вследствие мутации WT1. P. Denys и соавт. (1967) [20], A. Drash и соавт. (1970) [21] описали синдром, включающий нефротический синдром, нефробластому, мужской псевдогермафродитизм. Ассоциацию нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом, опухолью Вильмса (эмбриональная нефробластома) и мужским псевдогермафродитизмом характеризуют как синдром Denys–Drash с аутосомно-доминантным типом наследования [1–5, 22–26]. Мутация гена *WT1*, локализованного на хромосоме 11p13 и кодирующего белок опухоли Вильмса, ответственна за развитие синдрома Denys–Drash [15]. R. Nabib, T. Bois (1973) [22] впервые указали на диффузный мезангиальный склероз как на отчетливый тип морфологи-

ческих изменений, приводящий к почечной недостаточности при изолированном нефротическом синдроме или в структуре синдрома Denys–Drash у детей. Протеинурия или нефротический синдром, манифестирующие у детей в возрасте от 0 до 10 лет, резистентны к стероидной терапии и прогрессируют в почечную недостаточность в возрасте 0–15 лет [1–5, 22–25].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей при синдроме Frasier вследствие мутации гена WT1. Ассоциация нефротического синдрома и гонадобластомы была описана S. Frasier (1964) [1–5]. Аутосомно-рецессивный синдром Frasier обусловлен мутацией гена *WT1* [3–5]. У новорожденных и грудных детей диагностируют нефротический синдром с морфологической картиной фокально-сегментарного гломерулосклероза и гонадобластомы, прогрессирование в почечную недостаточность происходит в возрасте 5–7 лет [4, 5, 24–27].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Pierson вследствие мутации гена LAMB2. M. Pierson (1963) описал нефротический синдром в сочетании с аномалиями глаза [1–5]. Мутации гена *LAMB2*, локализованного на хромосоме 3p21, кодирующего бета-2-ламинин, приводят к развитию нефротического синдрома (тип 5) у детей [1–5, 27, 28]. В норме экспрессия почечного бета-2-ламинина выражена в базальной мембране клубочков почки, окулярного – в интраокулярных мышцах; в результате мутации развивается гипоплазия цилиарных и зрачковых мышц [5]. Аутосомно-рецессивный синдром Pierson у детей характеризуется сочетанной патологией почек и глаз (микрокория, задний лентиконус, катаракта, аномалии хрусталика и роговицы) [1–5]. Стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом прогрессирует в почечную недостаточность в раннем и дошкольном возрасте [1–5, 27, 28].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Lowe вследствие мутации гена OCRL1. Нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом при X-сцепленном рецессивном синдроме Lowe у мальчиков встречается редко [1–5, 24]. Синдром Lowe обусловлен мутацией гена *OCRL1*, картированного на Xq25–q26 и кодирующего фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазу, экспрессирующуюся в аппарате Гольджи [1–3, 24]. Синдром включает патологию глаз (нистагм, микрофтальмия, экзофтальмия, микрокория, катаракта, глаукома), головного мозга (метаболическая энцефалопатия, аномалии белого вещества, умственная отсталость, мышечная гипотония), почек в виде синдрома Фанкони (глюкозурия, гипераминоацидурия, метаболический ацидоз, гипофосфатемия, фосфатурия, кальциурия, рахит) с протеинурией или нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [1, 2, 24].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации в генах LAMB3, ITGB4, ITGA3, CD151. Аутосомно-рецессивный нефротический синдром с картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза в ассоциации с проявлениями буллезного эпидермолиза, ониходистрофии, нейросенсорной тугоухости и других аномалий (расщелина мягкого неба, анкилоглоссия) обусловлен мутацией генов, кодирующих компоненты базальной мембраны клубочков почки и дермы [1–4]. Описаны мутации в 4 генах: *LAMB3*, картированного на хромосоме 1q 32.2 и кодирующего бета-3-ламинин; *ITGA3*, картированного на хромосоме 18q11, кодирующего $\alpha 3$ интегрин; *ITGB4*, картированного на хромосоме 17q25.1 и кодирующего бета-4-интегрин; *CD151*, картированного на хромосоме 11p15.5 и кодирующего тетраспанн TM4 [1–4]. Нефротический синдром с буллезным эпидермолизом вследствие мутации гена *LAMB3* прогрессирует в почечную недостаточность у детей в возрасте от 5 мес до 2 лет [1, 4]. В нашем наблюдении у сибсов (мальчик 7 лет и девочка 4 лет) с клиническими фенотипами инфантильного нефротического синдрома, ониходистрофии, буллезного эпидермолиза, нейросенсорной тугоухости (включая у девочки расщелину мягкого неба и анкилоглоссию) вследствие мутации гена *CD151* имелась сохранная функция почек [29].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Galloway–Mowat вследствие мутации в генах WDR73, TP53RK. Аутосомно-рецессивный синдром Galloway–Mowat обусловлен мутацией гена *WDR73*, кодирующего протеин WD40 [1–5, 30]. Синдром включает нефротический синдром, микроцефалию, диафрагмальную грыжу, пороки ушных раковин, глаз и черепа [1–5, 24, 30]. Гистологические изменения почек классифицируют как диффузный мезангиальный склероз или фокально-сегментарный гломерулосклероз, реже минимальные изменения [1–5]. Исход в терминальную стадию почечной недостаточности констатируют в возрасте 0–6 лет [4]. Нефротический синдром с минимальными изменениям является гормоночувствительным [24]. H.S. Nunn и соавт. (2018) [31] обнаружили гомозиготную мутацию гена *TP53RK* у 3 сибсов, имевших фенотипы врожденного нефротического синдрома, микроцефалии и микрогнатии, с летальным исходом в неонатальном периоде и грудного возраста.

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при дисплазии Schimke вследствие мутации гена SMARCA1. Ген *SMARCA1*, картированный на хромосоме 2q34–q36, кодирует SW1/SFN-матрикс-ассоциированный протеин [3–5]. Мутации гена *SMARCA1* приводят к развитию иммунного дефицита, костной дисплазии и нефротического синдрома, описанных R. Schimke (1974) [1–5]. Аутосомно-рецессивный синдром клинически проявля-

ется спондилоэпифизарной дисплазией, нефротическим синдромом, Т-клеточным иммунодефицитом, церебральной ишемией и неврологическими нарушениями [1–5, 24]. Гормонорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей прогрессирует в почечную недостаточность в раннем возрасте [4].

Инфантильный нефротический синдром при Nail – Patella синдроме вследствие мутации гена LMX1B. Мутации гена *LMX1B*, картированного на хромосоме 9q34 и кодирующего транскрипционный фактор Lmx1b, обуславливают патологию коллагена IV типа с нарушением структуры базальной мембраны клубочков почки, а также надколенника, костей и глаз [1–5, 15, 32]. Артроонихоостеодисплазия с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется гипо- или аплазией надколенника, гипоплазией и дистрофией ногтей, костными выростами на гребнях подвздошных костей, аномалиями глаз (катаракта, глаукома), патологией почек (нефротический синдром или протеинурия, гематурия) [4, 5, 24–26, 32]. У детей с синдромом ногтей-надколенника в 25–50% диагностируют нефротический синдром с минимальными изменениями или фокально-сегментарным гломерулосклерозом с отложением фибрилл коллагена [4, 5, 24]. Развитие терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов в детском возрасте констатируют в 5–15% случаев [4, 5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена SGPL1. Мутации гена *SGPL1*, картированного на хромосоме 10q22, ответственны за развитие у новорожденных и грудных детей аутосомно-рецессивного гормонорезистентного нефротического синдрома (тип 14) с синдромальной манифестацией (надпочечниковая недостаточность, кальцификация надпочечников, гипогонадизм, ихтиоз, глухота) [3, 33–36]. Нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом и экстраренальной манифестацией прогрессирует в почечную недостаточность [3, 24, 33–36]. A.R. Janeske и соавт. (2017) [33] выявили мутацию гена *SGPL1* у детей с нефротическим синдромом и кальцификацией надпочечников. S. Lovric и соавт. (2017) [34] обнаружили мутации гена *SGPL1* у детей с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью, ассоциированным с ихтиозом, надпочечниковой недостаточностью, нейросенсорной глухотой. R. Prasad и соавт. (2017) [35] определили мутации этого гена у детей с нефротическим синдромом, кальцификацией надпочечников и надпочечниковой недостаточностью.

Из представленных данных следует, что моногенные изолированные или синдромальные формы нефротического синдрома у новорожденных и грудных детей характеризуются фенотипической вариабельностью, в большинстве случаев гормоно-

резистентностью, как правило, типичной гистологической картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза [1–5].

Стратегия ведения наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей с новыми возможностями диагностики и лечения

В прошлом веке у детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом гистологическое исследование биоптатов почки широко использовалось в практике и оценивалось как важнейший диагностический и прогностический критерий [7–9, 22]. Классификации врожденного и инфантильного нефротического синдрома строились на основе клинических и морфологических данных [1, 7–9, 22, 24].

В настоящее время серии морфологических исследований при наследственных формах врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей, резистентных к стероидной терапии, демонстрируют типичную гистологическую картину диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза [1–5, 10]. Современная классификация с учетом генетических исследований характеризует фенотип и генотип указанных форм заболевания у детей [1].

Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1], R. Preston и соавт. (2019) [2], О. Boyer и соавт. (2016) [4], S. Weber (2016) [5] указывают на вариабельность фенотипов наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома (изолированного и синдромального) у детей при однотипной гистологической картине фокально-сегментарного гломерулосклероза или диффузного мезангиального склероза, редко минимальных изменений. Авторитетные ученые считают, что почечная биопсия не раскрывает этиологию и патогенез заболевания [1, 2, 4–8].

В связи с обнаружением типичной гистологической картины фокально-сегментарного гломерулосклероза или диффузного мезангиального склероза при гормонорезистентном нефротическом синдроме считают, что результаты генетического тестирования исключают необходимость биопсии почки в диагностических и прогностических целях у новорожденных и грудных детей [1, 2]. Для установления этиологии и патогенеза врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей только генетическое исследование служит методом выбора [1, 2].

R. Preston и соавт. (2019) [2] рекомендуют детям со стероидорезистентным нефротическим синдромом проводить генетическое тестирование методом параллельного секвенирования путем применения секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Если высоко производительный метод параллельного секвенирования доступен, следует использовать панель генов, мутаций

которых являются с наиболее распространенными моногенными причинами стероидорезистентного нефротического синдрома — *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *INF2*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6*, *LMX1B*, *APOL1* [2]. Если технология NGS недоступна, скрининг генов проводят для каждой возрастной группы: у детей с врожденным нефротическим синдромом рекомендуют анализ 6 генов *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*, *LMX1B*; у детей с инфантильным нефротическим синдромом — 9 генов — *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6*; у подростков — генов *NPHS2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *INF2*, *ADCK4*, *WT1* [2]. Этнос и гистологические находки определяют преимущественный скрининг определенных генов [2]. Клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом служат стандартом диагностики наследственного нефротического синдрома у детей, позволяют клиницистам с учетом конкретного фенотипа и генотипа оценить и предположить вероятный ответ на стероидную или цитостатическую терапию, прогнозировать скорость прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности, риск рецидива после трансплантации почки [1, 2]. Выявление вышеописанных мутаций у детей с нефротическим синдромом требует медико-генетического консультирования семей.

Методы персонализированной медицины в детской нефрологии дают возможность выявить молекулярно-генетические основы развития наследственных болезней почек, определить стратегию ведения больных детей, терапию и прогноз [27]. Ранний генетический диагноз обеспечивает персонализированный подход к выбору лечебных воздействий с учетом особенностей генотипа и фенотипа нефротического синдрома у конкретного ребенка [2]. Изолированные формы врожденного или инфантильного нефротического синдрома у детей характеризуются резистентностью к стероидной терапии, поэтому при получении результата генетического теста, подтверждающего мутацию гена, рекомендуют отменить стероидную терапию в отсутствие клинического эффекта, учитывая высокий риск побочных эффектов стероидов у новорожденных и грудных детей [1, 2, 4, 5]. Частичную и полную чувствительность к стероидной и цитостатической (циклоsporином) терапии отмечают у детей с нефротическим синдромом вследствие мутаций генов *WT1*, *NPHS2*, *PLCE1*, *TRPC6*, *EMP2*; в таких случаях лечение продолжают до ремиссии [1, 2, 5].

Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] представили ведение детей с первичным врожденным нефротическим синдромом. Для лечения врожденного нефротического синдрома финского типа у детей эти авторы рекомендуют коррекцию гипоальбуминемии и отека, обеспечить высококалорийную диету (130 ккал/кг/сут) с адекватным

питанием, для правильного кормления установить назогастральный зонд или гастростому. Заместительная терапия методом трансплантации почки осуществляется детям при достижении массы тела 10–15 кг.

Для коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии, отеков, по мнению указанных авторов, детям с нефротическим синдромом назначают внутривенные капельные инфузии 20% альбумина, затем в конце – струйное введение фуросемида/лазикса (0,5 мг/кг), вначале 3 двухчасовые инфузии 20% альбумина при тяжелой гипоальбуминемии и гиповолемии (доза 1–5 мл/кг) и через несколько недель одну шестичасовую инфузию (до 15–20 мл/кг/6 ч, 3–4 г/кг /сут). Следует отметить, что преднизолонотерапию не назначают детям с первичным врожденным нефротическим синдромом [1]. В.С. Reynods и соавт. (2015) [37] детям с нефротическим синдромом проводят внутривенные инфузии 20% альбумина в дозе от 6 до 1,5 г/кг/сут в течение 6 или 2–3 ч, при достижении уровня альбумина в сыворотки ≥ 30 г/л переходят на альтернирующий режим (через день) или каждые 72 ч.

Протеинурия, приводящая к гипоальбуминемии, гиповолемии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии и снижению уровня антитромбина III у детей с врожденным нефротическим синдромом, обуславливает развитие артериальных и венозных тромбозов, что является показанием к профилактической противотромботической терапии [1, 7, 24, 25, 39]. Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] детям с врожденным нефротическим синдромом (NPHS1) назначают варфарин натрия в возрасте 3–4 недель, который отменяют перед хирургическими вмешательствами и внутривенно вводят антитромбин III (50 МЕ/кг). Детям с нефротическим синдромом, имеющим снижение антитромбина III в крови вследствие потери его с мочой, обоснована внутривенная инфузия антитромбина III [1, 25, 30]. Для профилактики тромботических осложнений таким детям мы назначаем низкомолекулярные гепарины [24, 25].

Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] для снижения протеинурии детям с врожденным нефротическим синдромом обосновывают применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и индометацина. Ингибитор АПФ (каптоприл) назначают в дозе 1–5 мг/кг/сут, в отсутствие эффекта через несколько недель лечения добавляют блокаторы рецепторов к ангиотензину II (лозартан 0,4–1,3 мг/кг/сут) под контролем функции почек и уровня калия в крови [1, 7]. Если дети с нефротическим синдромом вследствие мутаций генов *NPHS1* или *NPHS2* не отвечают на эту терапию, то рекомендуют индометацин 1–5 мг/кг/сут [1, 7]. В.С. Reynods и соавт. (2015) [37] применяют индометацин в меньшей дозе 0,7–1,8 мг/кг/сут. Мы не назначаем индометацин детям с врожденным нефротическим синдромом с учетом его побочных эффектов [24, 25].

У детей с врожденным нефротическим синдромом быстро развивается гипотиреоз, поэтому показана терапия тироксином по 6,25–12,5 мкг/сут утром (контроль уровня T_3 , T_4 , тиреотропного гормона в крови) [1, 7, 8, 24, 37]. Для профилактики бактериальных инфекций детям с нефротическим синдромом, полостными отеками назначают антибактериальную терапию. Инфузии иммуноглобулина внутривенно показаны с целью профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций [1]. Новорожденным и грудным детям с нефротическим синдромом необходимы высокоэнергетическая (130 ккал/кг/сут) и белковая (3–4 г/кг/сут) диета, назначение витамина D_3 (1000 МЕ/сут), кальция (500–1000 мг/сут), магния (50 мг/сут) и калия [1].

С целью снижения протеинурии и частоты внутривенных инфузий альбумина в крупных педиатрических центрах осуществляется ведение детей с врожденным нефротическим синдромом, имеющих сохранную функцию почек; ведение больных детей предусматривает превентивную нефрэктомия и перитонеальный диализ, затем трансплантацию почки [1, 7, 8]. Катетер для перитонеального диализа устанавливают за 2 нед до нефрэктомии [1, 7, 8]. Детям с нефротическим синдромом, обусловленным мутациями гена *NPHS1*, обосновывают проведение двусторонней нефрэктомии и перитонеального диализа или гемодиализа при достижении массы тела 7 кг, ранней трансплантации почки при достижении массы тела 9–10 кг [1, 7, 8]. По Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] стратегия ведения детей с врожденным нефротическим синдромом (NPHS1) заключается в ежедневных внутривенных инфузиях 20% альбумина и лазикса, выполнении одно- или двусторонней нефрэктомии и перитонеального диализа, ранней трансплантации почки при достижении массы тела 10–15 кг. Возраст детей с указанным заболеванием на момент односторонней нефрэктомии варьирует от 4 до 11 мес, возраст к моменту двусторонней нефрэктомии и перитонеального диализа – от 3 мес до 7–16 мес [1, 7, 39–43].

В литературе продолжается обсуждение вопросов эффективности консервативной терапии, целесообразности односторонней нефрэктомии, показаний к двусторонней нефрэктомии и перитонеальному диализу у детей с нефротическим синдромом, имеющих сохранную функцию почек [1, 7, 8, 39, 40]. В ряде крупных педиатрических центров практикуют более консервативное ведение таких детей: сочетание внутривенных инфузий 20% альбумина и антипротеинурического лечения (ингибиторы АПФ и/или индометацин), одностороннюю нефрэктомию с целью уменьшения протеинурии и количества внутривенных инфузий альбумина; диализ начинают проводить детям при развитии почечной недостаточности [38, 40]. Это аргументировано тем, что при консервативном

подходе к ведению больных детей можно сохранить функцию почек и продлить время до начала диализа, консервативное ведение считают эффективным методом [38, 40].

S. Dufek и соавт., ESPN Dialysis Working Group (2018) [38] опубликовали результаты сравнительного исследования течения и исхода нефротического синдрома у 25 детей с мутациями *NPHS1*, подвергшихся двусторонней нефрэктомии, и у 17 детей, получающих консервативную терапию. Частота развития септических или тромботических осложнений была сопоставима между сравниваемыми группами. Возраст детей на момент двусторонних нефрэктомий и диализа составил 7–16 мес. При окончательном наблюдении (средний возраст 34 мес) у 20 (80%) из 25 детей с нефрэктомией была выполнена трансплантация почки, у одного наступил летальный исход. В группе консервативной терапии 9 (53%) детей с нефротическим синдромом не нуждались в диализе, 4 (24%) была выполнена трансплантация почки, в 2 случаях констатирован летальный исход. Авторы считают, что индивидуальный подход с длительным консервативным ведением детей (врожденный нефротический синдром при мутациях *NPHS1*), имеющих сохранную функцию почек, позволяет продлить время до начала диализа, осуществить удаление и трансплантацию почки в процессе одной операции [38].

Y. Namasaki и соавт. (2018) [40] изучили катамнез 14 детей с врожденным нефротическим синдромом, которым были проведены заместительная терапия диализом в возрасте $2,4 \pm 1,3$ года и методом трансплантации почки в возрасте $5,2 \pm 2,0$ года. Срок наблюдения после трансплантации составил $14,3 \pm 8,9$ года. У 2 пациентов после трансплантации почки выявлена протеинурия, одному проведена повторная трансплантация, у второго достигнута полная ремиссия после иммуносупрессивной терапии [40].

В современной стратегии ведения детей с врожденным нефротическим синдромом выделены два направления: консервативная терапия и ранняя трансплантация почки при достижении массы тела 10–15 кг, в этом случае почки удаляют и трансплантируют детям в процессе одной операции; выполнение двусторонней нефрэктомии одновременно или поэтапно одной, затем второй, и перитонеального диализа, трансплантации почки при достижении массы тела 10–15 кг [1, 4, 7, 38–41, 43]. Трансплантация родственной почки признана эффективным методом заместительной почечной терапии у детей с наследственным нефротическим синдромом, прогрессирующим в терминальную стадию почечной недостаточности [1, 7, 8, 38–43].

У детей с нефротическим синдромом, вызванным мутациями *NPHS1*, в 25% случаев обнаруживают посттрансплантантный рецидив вследствие образования антител к нефрину [1, 7, 8, 41];

рецидив вследствие образования антител к подопцину при нефротическом синдроме, обусловленном мутациями *NPHS2*, наблюдается редко [5]. Ремиссию посттрансплантантного рецидива нефротического синдрома у детей достигают в результате терапии плазмаферезом, ритуксимабом (антитела к поверхностному антигену В-лимфоцитов CD20) [1, 5, 41, 42]. Существует высокий риск неиммунных повреждений почечного аллографта у детей [44]. Развитие хронической нефропатии аллографта у реципиента остается актуальной проблемой педиатрической трансплантологии [1, 9, 38–44].

Данные Т. Hölftä и соавт. (2016) [43] демонстрируют сопоставимость 5-летней выживаемости после трансплантации почки (91%) и почечного аллографта (89%) у детей с врожденным нефротическим синдромом (мутации *NPHS1*) и CAKUT – (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей) синдромом.

Заключение

В результате генетических исследований получена фундаментальная информация о патогенезе большинства случаев гормонорезистентного изолированного или синдромального врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. Доказаны мутации генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы и базальной мембраны клубочков почки, структурные и функциональные белки подопцита, которые ответственны за развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома с типичной гистологической картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза. В соответствии с современной международной стратегией клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом являются стандартом диагностики наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. Детям рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала иммуносупрессивной терапии и до биопсии почки. Следует особо отметить, что в соответствии с постановлением Правительства РФ от 10.12.2018 №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов», детям с нефротическим синдромом гарантировано молекулярно-генетическое исследование [45].

Пути решения рассмотренной в статье актуальной проблемы отечественной педиатрии: внедрение в практику международной стратегии ведения детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом с использованием новых методов молекулярно-генетической диагностики и терапии, замещающей функцию почек, интенсификация трансплантации почки и ее доступности, проведение эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jalanko H., Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1: 753–769. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0-78
2. Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; 34(2): 195–210. DOI: 10.1007/s00467-017-3838-6
3. Online Mendelian Inheritance in Man: An online catalog of human genes and genetic disorders Electronic resours. <https://omim.org>. Ссылка активна на 02.07.2020.
4. Boyer O., Tory K., Machuca E., Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1: 805–837. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0-23
5. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*. D.F. Geary, F. Schaefer (eds). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016; 17. DOI: 10.1007/978-3-662-52972-0-17
6. Kestilla M., Lenkkeri U., Mannikko M., Lamerdin J., McCready P. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1 (4): 575–582.
7. Jalanko H., Holmberg C. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa (eds). Springer, 2009; 1: 601–619.
8. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2121–2128. DOI: 10.1007/s00467-007-0633-9
9. Kari J., Montini G., Bokenhauer D., Brennan E., Rees L., Trompeter R.S. et al. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(11): 2173–2180. DOI: 10.1007/s00467-014-2856-x
10. Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F., Gheisari A., Melk A. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 592–600. DOI: 10.2215/CJN.06260614
11. Brady T., Mitra A., Hooks J. Maternal serum alpha-fetoprotein level peak at 19–21 weeks gestation and subsequently decline in a NPHS1 sequence variant heterozygote; implications for prenatal diagnosis of congenital nephrosis the of Finnish type. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1–3. DOI: 10.1002/pd.4375
12. Gbadegehin R., Hinkes B., Hoskins B. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1291–1297. DOI: 10.1093/ndt/gfm759
13. Cil O., Besbas N., Duzova A., Topaloglu R., Peco-Antic A., Korkmaz E., Ozaltin F. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1279–1287. DOI: 10.1007/s00467-015-3058-x
14. Li G.M., Cao Q., Shen Q., Sun L., Zhai Y.H. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2018; 1: 382. DOI: 10.1186/s12882-018-1184-y
15. Boyer O., Woerner S., Yang F., Oakeley E., Linghu B. et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1216–1222. DOI: 10.1681/ASN.2013020171
16. Harita Y., Kitanaka S., Isojima T., Ashida A., Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from Nail-Patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(10): 1845–1850. DOI: 10.1007/s00467-016-3462-x
17. Andeen N.K., Schleif J., Blosser C.D., Dorschner M.O., Hisama F.M., Smith K.D. LMX1B-Associated Nephropathy With Type III Collagen Deposition in the Glomerular and Tubular Basement Membranes. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(2): 296–301. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.09.02318
18. Ebarasi L., Ashraf S., Bierzynska A., Gee H.Y., McCarthy H.J., Lovric S., Sadowski C.E. Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephritic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015; 96 (1): 153–161. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.11.014
19. Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O. TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. *Am J Hum Genet* 2019; 104(2): 348–355. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016
20. Denys P., Malvaux P., Van den Berghe H. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudo hermaphroditisme masculine, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr* 1967; 24: 729–731.
21. Drash A., Sherman F., Hartmann W.H., Blizzard R.M. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76(4): 585–593.
22. Habib R., Gubler M., Antignac C. Syndrome nephrotique congenital ou infantile avec sclerose mesangiale diffuse. *Ann Pediatr* 1990; 37(2): 73–77.
23. Nishi K., Nishi K., Inoguchi T., Kamei K., Hamada R., Hataya H., Ogura M. et al. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(8): 1058–1065. DOI: 10.1007/s10157-019-01732-7
24. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Врожденный и инфантильный нефротический синдром. В кн.: *Клиническая нефрология детского возраста*. А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова (ред.). С-Пб: Левша, 2008; 252–258. [Savenkova N.D., Papayan A.V. Congenital and infantile nephrotic syndrome. In: *Clinical nephrology of childhood*. A.V. Papayan, N.D. Savenkova (eds). St-P: Levcha, 2008; 252–258. (In Russ.)]
25. Савенкова Н.Д., Чахалян М.И. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2019; 23(5): 17–28. [Savenkova N.D., Chakhalian M.I. Clinical-genetic features and strategy treatment Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children. *Nefrologiya* 2019; 23(5): 17–28. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28. (In Russ.)]
26. Приходина Л.С., Папиж С.В., Столяревич Е.С., Повилайтите П.Е., Шаталов П.А. Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы. Опыт одного центра. *Нефрология и диализ* 2019; 21(2): 234–242. [Prihodina L.S., Papizh S.V., Stolyarevich E.S., Povilaitite P.E., Shatalov P.A. Infantile nephrotic syndrome: clinical-pathology features, genetic heterogeneity, outcome. *Nefrologiya i Dializ* 2019; 21(2): 234–242. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242. (In Russ.)]
27. Игнатова М.С., Длин В.В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(3): 6–9. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Role of genetics in the development of pediatric nephrology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 6–9. (In Russ.)]
28. Van De Voorde R., Witte D., Kogan J., Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2006; 118(2): 501–505. DOI: 10.1542/peds.2005-3154
29. Savenkova N., Leviashvili Z., Snezhkova E., Karpova T. Nephropathy with proteinuria, hematuria, pretibial epidermolysis bullosa and neurosensory deafness by mutations CD151 gene in sibs. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(10): 1927–1928. DOI: 10.1007/s00467-019-04325-4

30. Colin E., Cong E.H., Mollet G., Guichet A., Gribouval O., Arrondel C., Boyer O. et al. Loss-of-function mutations in WDR 73 are responsible for microcephaly and steroid resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95(6):637–648. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.10.011
31. Hyun H.S., Kim S.H., Park E., Cho M.H., Kang H.G. et al. A familial case of Galloway-Mowat syndrome due to a novel TP53RK mutation: a case report. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 131. DOI: 10.1186/s12881-018-0649-y
32. Ghomid J., Petit F., Holder-Espinasse M., Jourdain A.-S., Guerra J., Dieux-Coeslier A. et al. Nail-Patella syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(1): 44–50. DOI: 10.1038/ejhg.2015.77
33. Janecke A.R., Xu R., Steichen-Gersdorf E., Waldegger S., Entenmann A., Giner T. et al. Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. *Hum Mutat* 2017; 38(4): 365–372. DOI: 10.1002/humu.23192
34. Lovric S., Goncalves S., Gee, H.Y., Oskouian B., Srinivas H., Choi W.-I. et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest* 2017; 127: 912–928. DOI: 10.1172/JCI89626
35. Prasad R., Hadjideometriou I., Maharaj A., Meimaridou E., Buonocore F., Saleem M. et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2017; 127: 942–953. DOI: 10.1172/JCI90171
36. Carney E.F. Genetics: SGPL1 mutations cause a novel SRNS syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(4): 191. DOI: 10.1038/nrneph.2017.19
37. Reynolds B.C., Pikles C.W., Lambert H.J., Ognjanovic M., Crosier J., Johnson S.A., Tse Y. Dominant administration of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 2045–2050. DOI: 10.1007/s00467-015-3177-4
38. Dufek S., Holtta T., Trautmann, Ylinen A., Alpay H., Ariceta G. et al. and ESPN Dialysis Working Group. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(8): 1369–1377. DOI: 10.1093/ndt/gfy165
39. Lau K.K., Chan H.H., Massicotte P., Chan A.K. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10(3): 169–176. DOI: 10.1007/573396309666131209210310
40. Hamasaki Y., Muramatsu M., Hamada R., Ishikura K., Hataya H., Satou H. et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(3): 719–726. DOI: 10.1007/s10157-017-1508-4
41. Holmberg C., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2309–2317. DOI: 10.1007/s00467-014-2781-z
42. Graves R.C., Fine R.N. Kidney retransplantation in children following rejection and recurrent disease. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(12): 2235–2247. DOI: 10.1007/s00467-016-3346-0
43. Hölttä T., Bonthuis M., Hölttä T., Bonthuis M., Van Stralen K.J., Bjerre A. et al. Timing of renal replacement therapy does not influence survival and growth in children with congenital nephrotic syndrome caused by mutations in NPHS1: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(12): 2317–2325. DOI: 10.1007/s00467-016-3517-z
44. Ashoor I.F., Dharnidharka V.R. Non-Immunologic allograft loss in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 211–222. DOI: 10.1007/s00467-018-3908-4
45. Постановление правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 года №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/>. [Decree of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018 No. 1506 «On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2019 and for the Planning Period of 2020 and 2021» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/>. (in Russ.)]

Поступила: 11.06.20

Received on: 2020.06.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова

В.Н. Сальков, Р.М. Худоевков, В.С. Сухоруков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Pathogenetic Aspects of Brain Lesions in Wilson—Konovalov Disease

V.N. Salkov, R.M. Khudoerkov, V.S. Sukhorukov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Болезнь Вильсона—Коновалова — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, вызванное мутациями гена *ATP7B*. При мутациях указанного гена происходит нарушение транспорта меди, что приводит к ее накоплению в клетках печени и нейроглии головного мозга. Накопление меди в нервной ткани наблюдается в период от первого до пятого десятилетия жизни. Кроме того, при этом заболевании страдает метаболизм железа, которое накапливается в астроцитах и макрофагах. Накопление указанных металлов приводит к морфологическим изменениям глиальных клеток: изменению формы астроцитов, формированию промежуточных типов микроглии, увеличению ее размеров и отеку олигодендроглии, а в тяжелых случаях — к уменьшению числа нейронов и деструкции миелиновых нервных волокон.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона—Коновалова, головной мозг, накопление меди и железа, видоизмененные астроциты, деструкция миелина.

Для цитирования: Сальков В.Н., Худоевков Р.М., Сухоруков В.С. Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 22–28. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–22–28

The Wilson—Konovalov disease is the autosomal recessive hereditary disease caused by *ATP7B* gene mutation. With the mutations of the gene specified, the copper transport is disrupted, which causes its accumulation in the liver cells and neuroglia of the brain. The copper accumulation in the nervous tissue is observed in the period from the first to the fifth decade of life. In addition, this disease affects the metabolism of iron, which accumulates in the astrocytes and macrophages. The accumulation of these metals leads to the morphological changes in the glial cells, as follows: changes in the shape of astrocytes, formation of the transition types of microglia and increase in its size, and edema of the oligodendroglia, and in the severe cases, the decrease in the number of the neurons and destruction of the myelinated fibers.

Key words: children, Wilson—Konovalov disease, brain, copper and iron accumulation, modified astrocytes, myelin destruction.

For citation: Salkov V.N., Khudoerkov R.M., Sukhorukov V.S. Pathogenetic Aspects of Brain Lesions in Wilson-Konovalov Disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 22–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–22–28

Болезнь Вильсона—Коновалова — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, обусловленное генетически детерминированным нарушением обмена меди и ее избыточным накоплением во внутренних органах (преимущественно в печени) и нервной ткани (в основном в структурах головного мозга) [1]. Впервые клиническую картину этого заболевания описал в 1912 г. американский невролог S. Wilson, основываясь на клинических проявлениях у обследованных им 12 пациентов [2]. Первоначально данное заболевание называлось «гепатолентикулярная нейродегенерация», но позже установили, что это название

не в полной мере отражает характер клинических проявлений и течение болезни, так как при ней поражению печени нередко сопутствуют неврологические симптомы, появления которых можно было бы избежать при своевременном назначении адекватной терапии [3]. Впоследствии научные сведения о патогенезе, патофизиологии и клинических проявлениях заболевания были существенно расширены и дополнены такими исследователями, как Н.С. Hall, A.G. Bearn и Н.В. Коновалов, последний и предложил называть это заболевание «гепатоцеребральной дистрофией» [4].

Накопление меди при болезни Вильсона—Коновалова связывают с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа, вырабатываемого в первую очередь в клетках печени. Этот протеин у здоровых людей способствует транспорту меди в комплекс Гольджи и затем ее высвобождению лизосомами в желчь [5]. Синтез указанного протеина кодирует ген *ATP7B*, мутации которого приводят к рождению детей с болезнью Вильсона—Коновалова [6, 7]. К настоящему времени описано более 500 различных мутаций гена *ATP7B* [8].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сальков Владимир Николаевич — д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-1580-0380
e-mail: vla-salkov@yandex.ru

Худоевков Рудольф Михайлович — д.м.н., гл. науч. сотр. лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-6951-3918

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-0552-6939
105064 Москва, пер. Обуха, д. 5

Частота выявления пациентов с данным заболеванием составляет 1 случай на 30 тыс. детей, родившихся живыми [9]. Мутация гена *ATP7B* регистрируется в одном случае на 90–150 человек [10]. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой у мужчин и женщин [11]. Клинические проявления болезни обычно обнаруживаются в возрасте 8–16 лет и характеризуются симптомами поражения печени [11]. Избыточное количество меди, накапливаемое в гепатоцитах, элиминируется в кровь, а затем откладывается в структурах головного мозга, проксимальных извитых канальцах почек и лимбе роговицы глазных яблок [12]. Неврологическая симптоматика у пациентов, не получавших необходимого лечения, выявляется в широком возрастном диапазоне: от первого и до пятого десятилетия жизни [13]. Вместе с тем в 50% случаев дебют неврологической симптоматики совпадает с диагностированием цирроза печени [14].

В современной литературе сведения о патогенезе [15], клинических проявлениях [16] и патоморфологической картине поражений печени при болезни Вильсона–Коновалова изложены достаточно полно [17], а описания возникающих при этом заболевании морфологических изменений в головном мозге разрознены и не систематизированы. В связи с этим в настоящей работе мы обобщили доступные нам данные литературы о содержании меди и железа в головном мозге пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова и патоморфологических изменениях, которые обусловлены нарушением метаболизма этих микроэлементов.

Накопление меди и железа в структурах головного мозга при болезни Вильсона–Коновалова

Концентрация меди в образованиях головного мозга и спинномозговой жидкости по сравнению со здоровыми взрослыми у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова увеличивается в 10 раз [18]. Общеизвестно, что высокое содержание меди дает токсический эффект и пагубно воздействует на функции не только отдельных структурных элементов нервной ткани, но и всей центральной нервной системы. В исследованиях *in vitro*, на лабораторных животных и на аутопсийном материале показано, что избыток меди может повреждать клеточные элементы и инициировать воспалительную реакцию при помощи различных механизмов, таких как повреждение митохондрий, окислительный стресс, повреждение клеточной мембраны, сшивание ДНК и ингибирование ферментативных процессов [19]. Вместе с тем, при хронической интоксикации медью астроциты могут частично оказывать буферное противодействие ионам этого микроэлемента, активируя синтез глутатиона, который опосредованно стимулирует перенос меди в металлотионеин — пептид из группы низкомолекулярных белков с высоким содержа-

нием цистеина, который способен проводить детоксикацию меди [20]. Кроме того, известно, что при хронической интоксикации медью увеличивается количество астроцитов и они претерпевают морфологические изменения, однако также показано, что способность астроцитов оказывать буферное противодействие ионам меди не безгранична.

При болезни Вильсона–Коновалова медь редко накапливается в нервных клетках, но ее обнаруживают в олиго-2-позитивных глиальных клетках при двойном иммуногистохимическом окрашивании. Очевидно, что олигодендроциты наиболее чувствительны к токсичности меди, так как самые ранние показатели перегрузки медью отдельных образований головного мозга — это гидропическое набухание миелиновых оболочек и демиелинизация [16]. Повреждение миелина на раннем этапе поражения головного мозга при болезни Вильсона–Коновалова подтверждено и прижизненно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [21].

Токсичность меди у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова может быть обусловлена не только дефицитом печеночного АТФазного протеина Р-типа, но и другими факторами [22], связанными с мутациями гена *ATP7B*, в частности с дефектом синтеза купрофермента церулоплазмينا [23]. В связи с этим апоцерулоплазмин — церулоплазмин до присоединения ионов меди, быстро разлагается и его способность связывать и транспортировать ионы меди существенно снижается, что было подтверждено как в эксперименте на лабораторных животных, у которых моделировали болезнь Вильсона–Коновалова, так и у пациентов с данным заболеванием: в обоих случаях зарегистрирована низкая концентрация сывороточного церулоплазмينا [24].

Вместе с тем показано, что неврологические симптомы при болезни Вильсона–Коновалова могут быть обусловлены не только повреждением нервной ткани вследствие экстрагепатической токсичности меди, но и при развитии печеночной энцефалопатии, характеризующейся накоплением в крови нейротоксических веществ, которые у здоровых людей утилизируются в печени, например таких, как аммиак и марганец [25].

Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что при рассматриваемом заболевании в структурах головного мозга может накапливаться не только медь, но и железо [18]. Так, у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова с нейропсихическими расстройствами спомощью МРТ было установлено, что гипоинтенсивные области головного мозга, выявленные на T_2^* -взвешенных изображениях, в частности в скорлупе и бледном шаре, коррелировали с повышенным содержанием железа, а не меди [26]. Авторы отмечают, что на микроскопическом уровне гипоинтенсивный магнитно-резонансный сигнал был связан с наличием частиц,

интенсивно окрашенных на железо и ферритин. Это наблюдение было подтверждено положительной корреляцией между локализацией гипоинтенсивных областей, выявленных при МРТ, и количественной денситометрией окрашивания этих же структур головного мозга по Турнбулу, которое позволяло определять наиболее плотные железоположительные частицы. Согласно мнению авторов понижение магнитно-резонансного сигнала в этих структурах головного мозга может указывать на увеличенное число фагоцитов с большим содержанием железа. Взаимосвязь между нейродегенерацией и увеличением железосодержащих фагоцитарных клеток была показана и ранее другими авторами, но ее причины и последствия остаются до конца не выясненными [27]. Возможно, что макрофаги перемещаются через поврежденный гематоэнцефалический барьер в области головного мозга с повышенным содержанием железа для того, чтобы разрушить богатые железом олигодендроциты и нейроны или нарушить транспорт железа. Предполагается, что железо может быть привнесено из других органов железосодержащими фагоцитарными клетками, которые мигрируют в центральную нервную систему на протяжении воспалительной реакции, сопровождающей нейродегенерацию [28].

Кроме того, железо может накапливаться в астроцитах при дисфункции церулоплазмينا, что, как уже отмечалось, характерно для болезни Вильсона—Коновалова. Железо может осаждаться в большом количестве в деформированных и многоядерных реактивных астроцитах [29], но этот эффект не является специфичной реакцией для ацерулоплазминемии при этом заболевании, так как его выявляют и при других нейродегенеративных заболеваниях [30].

Следовательно, можно утверждать, что ионы меди, и, в частности, те из них, которые накапливаются в астроцитах, первоначально действуют токсично на структуры головного мозга. Накопление ионов железа также может способствовать развитию астроцитарной дисфункции при нейродегенеративном процессе, лежащем в основе болезни Вильсона—Коновалова. В то же время повреждение нервной ткани при этой патологии связывают не столько с астроцитарной дисфункцией, сколько с увеличением в ней числа железосодержащих макрофагов. Возможно, что перенасыщение астроцитов ионами железа будет ослаблять способность астроцитов к их связыванию и в результате реактивная форма железа может высвобождаться и участвовать в реакциях, аналогичных реакции Фентона [31], а это, в свою очередь, может способствовать повышенному образованию окислительных свободных радикалов и повреждению ими нейронов [32]. Закономерным следствием такого процесса будет активация макрофагов.

Морфологические изменения структур головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова

Исследование аутопсийного материала головного мозга у больных данным заболеванием выявляет существенные морфологические изменения (в 75% случаев) в базальных ядрах головного мозга, в частности в скорлупе (putamen), которая обычно сморщивается, размягчается и обесцвечивается: коричневое окрашивание меняется на желтоватое. Атрофическим изменениям подвергается не только скорлупа, но и хвостатое ядро, таламус, варолиев мост и средний мозг. Кроме того, атрофические изменения выявляют в бледном шаре, миндалине и черном веществе, а в гиппокампе и мозжечке их не обнаруживают [33, 34]. В наиболее тяжелых случаях в скорлупе обнаруживают некротические изменения, при этом некротическую полость окружают нагруженные железом макрофаги [26]. Значительно реже подобные изменения выявляют в таламусе, зубчатом ядре и белом веществе головного мозга [35]. Микроскопическое исследование структур головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова позволяет определить разрежение клеточных элементов нервной ткани различной интенсивности, астроциты с аномальной морфологией, потерю миелина, вырабатываемого олигодендроцитами, и нагруженные железом макрофаги, расположенные в центральной части серого вещества базальных ганглиев. Обнаруживаются крупные астроциты с аномальной морфологией (астроглия Альцгеймера I и II типов, клетки Опальского).

Реактивные астроциты, называемые астроглией Альцгеймера I типа, — это увеличенные в размерах клетки с цитоплазмой, чувствительной для иммуноокрашивания на кислый глиофибрилярный белок и металлотioneин, в которых гистохимически выявляют отложения меди [36]. Клетки астроглии Альцгеймера II типа имеют увеличенные бледно окрашиваемые ядра и небольших размеров цитоплазму. Ядра таких гигантских астроглиальных клеток могут в 6 раз превышать размеры нормального глиального ядра. Изменения этих клеток в процессе заболевания проходят последовательные стадии: гипертрофия тел клеток, увеличение и деформация ядер, значительная деформация ядер и формирование ядер со сложной структурой; разрушение ядерной мембраны, расплавление ядра, исчезновение ядерной мембраны и фрагментация нейритов.

Клетки Опальского также характерны для болезни Вильсона—Коновалова и гомологичны клеткам Альцгеймера, так как и первые и вторые относятся к астроцитам [17]. Клетки Опальского имеют признаки набухания и описываются морфологами как клетки с «пенистой цитоплазмой» [37]. Клетки Альцгеймера I типа обнаруживают исключительно в структу-

рах скорлупы, тогда как клетки Альцгеймера II типа находят не только в скорлупе, но и в других базальных ганглиях, и значительно реже — в коре головного мозга. Клетки Опальского распределены диффузно в скорлупе. Клетки Альцгеймера II типа характерны для ранней стадии астроглиального ответа и их количество наибольшее среди всех трех типов астроцитов с аномальной морфологией. Клетки Альцгеймера I типа и клетки Опальского обнаруживают только на поздних стадиях заболевания. По данным литературы, образование клеток Альцгеймера при болезни Вильсона—Коновалова не является следствием повреждения нейронов и изменения астроцитов во многих случаях не сопровождают изменения в нейронах [38].

При болезни Вильсона—Коновалова, наряду с видоизмененными клетками астроглии, регистрируют морфологические изменения микроглии и миелиновых волокон. Клетки микроглии при этом заболевании увеличены в размерах и демонстрируют в основном промежуточные формы, напоминающие как палочковидный тип, так и разветвленный и амeboидный ее типы [39]. Нервные волокна, которые проходят через чечевицеобразное ядро, формируют зубчато-красноядерный и мостомозжечковый тракты, разрежены [37]. Гистологически это проявляется бледным окрашиванием миелина, что, как полагают, связано с его деструкцией и увеличением числа макрофагов. Демиелинизация волокон моста может обуславливать формирование патологических изменений, напоминающих центральный понтинный миелинолиз, который характеризуется отеком миелиновых оболочек, а при прогрессировании процесса — их разрывом и разрушением.

Морфологическим изменениям нейроглии при болезни Вильсона—Коновалова в большинстве случаев сопутствует патология нейронов, которая проявляется аксональным отеком и образованием аксональных сфероидов [40]. Число нейронов уменьшается при тяжелых формах заболевания [41]; как и астроглиоз, уменьшение их числа регистрируют в базальных ганглиях: скорлупе, хвостом ядра и бледном шаре [42].

В научной периодике описывается сходство болезни Вильсона—Коновалова и ювенильного паркинсонизма [43]. Подобное сходство объясняется тем, что при ювенильном паркинсонизме, как и при болезни Вильсона—Коновалова, у пациентов в детском и подростковом возрасте может выявляться симптоматика поражения экстрапирамидной системы. Вместе с тем патоморфологические изменения в головном мозге при ювенильном паркинсонизме в первую очередь связаны с поражением черного вещества головного мозга, а не с поражением скорлупы и хвостатого ядра [44]. Кроме того, в отличие от болезни Вильсона—Коновалова, для ювенильного паркинсонизма нехарактерно поражение печени.

В литературе также рассматривается сходство болезни Вильсона—Коновалова (в случаях позднего установления диагноза) и болезни Альцгеймера [45]. Это связано с тем, что указанные заболевания клинически характеризуются нарушениями в психической (когнитивные и поведенческие расстройства) и двигательной (дистония, тремор и другая симптоматика) сферах, а их биохимические корреляты — нарушением метаболизма меди [46]. Сходство между этими заболеваниями усиливает обнаружение локусов восприимчивости к болезни Альцгеймера в гене *ATP7B*, т.е. в том гене, мутации которого обуславливают дисфункцию транспорта меди при болезни Вильсона—Коновалова [47]. В то же время патоморфологическая картина упомянутых заболеваний существенно различается: для болезни Вильсона—Коновалова нехарактерны уменьшение числа нейронов в структурах коры головного мозга и атрофические изменения в базальных ганглиях, тогда как при болезни Альцгеймера уменьшение числа нейронов регистрируют в коре лобных и теменных долей, а нейронные структуры базальных ганглиев в большинстве случаев остаются интактными [48]. Кроме того, при болезни Вильсона—Коновалова в базальных ганглиях находят видоизмененную астроглию, в частности клетки Опальского, а при болезни Альцгеймера подобных клеток в структурах головного мозга не выявляют. Наряду с этим формирование амилоидных бляшек и увеличение в них концентрации двухвалентной меди — изменения, характерные для болезни Альцгеймера [49], при болезни Вильсона—Коновалова не обнаруживают.

В современной литературе излагается гипотеза, объясняющая отличия в нарушении обмена меди при упомянутых заболеваниях [50]. Согласно этой гипотезе при болезни Вильсона—Коновалова развивается общее перенасыщение клеток печени соединениями одновалентной меди, поступающими из транспортной системы кишечника с кровью через воротную вену, а при болезни Альцгеймера — токсическое поражение структур головного мозга ионами двухвалентной меди, которое происходит в результате того, что они поступают в кровь, минуя систему воротной вены.

Следовательно, несмотря на то что при болезни Вильсона—Коновалова и болезни Альцгеймера выявляют сходную психоневрологическую симптоматику, обусловленную нейродегенеративными изменениями, эти заболевания — разные по нозологическим характеристикам, так как патофизиологические механизмы и патоморфологический субстрат, лежащие в основе каждого из них, существенно различаются.

Заключение

Таким образом, анализ литературы показал, что повреждение структур головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова может встре-

чаться в широком возрастном диапазоне: от первого и до пятого десятилетия жизни. В то же время неврологические нарушения, ассоциированные с болезнью Вильсона–Коновалова, в большинстве случаев не диагностируются в детском и подростковом возрасте [51]. Наиважнейшие условия эффективности терапии, назначаемой пациентам при этом заболевании — своевременность диагностики неврологических нарушений и начало терапии в раннем возрасте, в том числе в периоде новорожденности [52]. В связи с этим научные знания о патогенезе повреждений головного мозга при болезни Вильсона–Коновалова и патоморфологическом субстрате этих повреждений должны представлять особый интерес для специалистов в области нейрорепедиатрии.

При этом заболевании в образованиях головного мозга нарушается не только транспорт меди, но и метаболизм железа. Результат подобных нарушений — накопление металлов в клетках нейроглии (меди и железа), а также в макрофагах (железа), мигрирующих в нервную ткань вследствие экстраэнцефалических нарушений, сопровождающих нейродегенеративный процесс. Астроцитарная дис-

функция, связанная с неспособностью астроглиальных клеток связывать медь и железо, и последующая активация макрофагов могут обуславливать повреждение нейронов головного мозга при этом заболевании, что усугубляет реакцию макрофагов. Морфологическая картина болезни Вильсона–Коновалова, соответствующая описанным клеточным химическим преобразованиям в нервной ткани, на макроскопическом уровне демонстрирует атрофию базальных ганглиев, и в первую очередь скорлупы, а на микроскопическом — обнаружение видоизмененных астроглиальных элементов (клеток Алыгеймера I и II типов, клеток Опальского) и макрофагов, содержащих железо. В тяжелых случаях болезни в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга выявляют не только атрофические, но и дистрофические изменения, вплоть до некроза, регистрируют деструкцию миелиновых волокон и патологию нейронов. Следовательно, болезнь Вильсона–Коновалова можно охарактеризовать как металлопротеинопатию, при которой нейродегенеративный процесс обуславливает качественное преобразование преимущественно глиальных элементов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aftab A., Walker A., Ashkan K. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369(3): 397–408. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60196-2
2. Wilson S.A.K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295–507.
3. Dziejyc K., Karlinski M., Litwin T., Czlonkowska A. Complicated treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol* 2014; 21(2): 332–337. DOI: 10.1111/ene.12320
4. Еремина Е.Ю. Болезнь Вильсона–Коновалова. Вестник современной клинической медицины 2011; 4(1): 40–46. [Eremina E.Yu. Wilson-Konovalow disease. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2011; 4(1): 40–46. (in Russ.)]
5. Гончарик И.И. Болезнь Вильсона. Медицинский журнал 2006; 1: 7–9. [Goncharik I.I. Wilson's disease. *Medicinskii zhurnal* 2006; 1: 7–9. (in Russ.)]
6. Kaler S.G. Inborn errors of copper metabolism. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1745–1754. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00045-9
7. Brewer G. Harrison's principles of internal medicine. Band 2. New York, 2008; 2449–2552.
8. Lorincz M.T. Wilson disease and related copper disorders. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 279–292. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00018-X
9. Мищенко Т.С., Волошин-Гапонов И.К. Современные аспекты болезни Вильсона. Международный неврологический журнал 2015; 2: 20–23. [Mishchenko T.S., Voloshin-Gaponov I.K. Current aspects Wilson's disease. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* (International Neurological Journal) 2015; 2: 20–23. (in Russ.)]
10. Chaudhry H.S., Anilkumar A.C. Wilson disease. 2019. Database <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Ссылка активна на 07.09.2020.
11. Козлова Н.М., Гвак К.В., Гаджибалаева Л.Ш. Болезнь Вильсона–Коновалова. Сибирский медицинский журнал 2011; 5: 125–129. [Kozlova N.M., Gvak K.V., Gadzhibala-
12. Жигальцова О.А., Силивончик Н.Н., Жигальцов А.М., Юдина О.А., Лихачев С.А., Плешко И.В. Внепеченочные проявления болезни Вильсона–Коновалова. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2012; 2: 67–70. [Zhyhaltsova O.A., Silivonchik N.N., Zhigaltsov A.M., Yudina O.A., Likhachev S.A., Pleshko I.V. Extrahepatic manifestations of Wilson's disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2012; 2: 67–70. (in Russ.)]
13. Kaler S.G. Wilson disease. Cecil's Textbook of Medicine. Philadelphia: Saunders, 2008; 1593–1595.
14. Przybylowski A., Gromadzka G., Chabik G., Wierzchowska A., Litwin T., Czlonkowska A. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol* 2014; 29: 23–29. DOI: 10.11138/fneur/2014.29.1.023
15. Jellinger K.A. Neuropathology and pathogenesis of extrapyramidal movement disorders: a critical update. II. Hyperkinetic disorders. *J Neural Transm* 2019; 126(8): 997–1027. DOI: 10.1007/s00702-019-02030-y
16. Dusek P., Litwin T., Czlonkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(2): S64. DOI: 10.21037/atm.2019.02.43
17. Xie J.-J., Wu Z.-Y. Wilson's Disease in China. *Neurosci Bull* 2017; 33(3): 323–330. DOI: 10.1007/s12264-017-0107-4
18. Litwin T., Gromadzka G., Szpak G.M., Jablonka-Salach K., Bulska E., Czlonkowska A. Brain metal accumulation in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2013; 329: 55–58. DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.021
19. Scheiber I.F., Bruha R., Dusek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 43–55. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7
20. Scheiber I.F., Dringen R. Copper-treatment increases the cellular GSH content and accelerates GSH export from cul-

- tured rat astrocytes. *Neurosci Lett* 2011; 498(1): 42–46. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.04.058
21. Jadav R., Saini J., Sinha S., Bagepally B., Rao S., Taly A.B. Diffusion tensor imaging (DTI) and its clinical correlates in drug naive Wilson's disease. *Metab Brain Dis* 2013; 28(3): 455–462. DOI: 10.1007/s11011-013-9407-1
 22. Dong Y., Shi S.S., Chen S., Ni W., Zhu M., Wu Z.Y. The discrepancy between the absence of copper deposition and the presence of neuronal damage in the brain of Atp7b (–/–) mice. *Metallomics* 2015; 7(2): 283–288. DOI: 10.1039/c4mt00242c
 23. Przybylowski A., Gromadzka G., Wawer A., Bulska E., Jablonka-Salach K., Grygorowicz T. et al. Neurochemical and behavioral characteristics of toxic milk mice: an animal model of Wilson's disease. *Neurochem Res* 2013; 38: 2037–2045. DOI: 10.1007/s11064-013-1111-3
 24. Terwel D., Loschmann Y.N., Schmidt H.H., Scholer H.R., Cantz T., Heneka M.T. Neuroinflammatory and behavioural changes in the Atp7B mutant mouse model of Wilson's disease. *J Neurochem* 2011; 118(1): 105–112. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07278.x
 25. Klos K.J., Ahlskog J.E., Kumar N., Cambern S., Butz J., Burritt M. et al. Brain metal concentrations in chronic liver failure patients with pallidal T1 MRI hyperintensity. *Neurol* 2006; 67(11): 1984–1989. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247037.37807.76
 26. Dusek P., Bahn E., Litwin T., Jablonka-Salach K., Luciuk A., Huelnhagen T. et al. Brain iron accumulation in Wilson disease: a post mortem 7 Tesla MRI – histopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017; 43: 514–532. DOI: 10.1111/nan.12341
 27. Simmons D.A., Casale M., Alcon B., Pham N., Narayan N., Lynch G. Ferritin accumulation in dystrophic microglia is an early event in the development of Huntington's disease. *Glia* 2007; 55(10): 1074–1084. DOI: 10.1002/glia.20526
 28. Andersen H.H., Johnsen K.B., Moos T. Iron deposits in the chronically inflamed central nervous system and contributes to neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(9): 1607–1622. DOI: 10.1007/s00018-013-1509-8
 29. Kaneko K., Yoshida K., Arima K., Ohara S., Miyajima H., Kato T. et al. Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(12): 1069–1077. DOI: 10.1093/jnen/61.12.1069
 30. Kruer M.C., Hiken M., Gregory A., Malandrini A., Clark D., Hogarth P. et al. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Brain* 2011; 134: 947–958. DOI: 10.1093/brain/awr042
 31. Gerlach M., Double K.L., Ben-Shachar D., Zecca L., Youdim M.B., Riederer P. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2003; 5: 35–44. DOI: 10.1007/bf03033371
 32. Jomova K., Vondrakova D., Lawson M., Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 2010; 345: 91–104. DOI: 10.1007/s11010-010-0563-x
 33. Zhong W., Huang Z., Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 167–174. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.096
 34. Zou L., Song Y., Zhou X., Chu J., Tang X. Regional morphometric abnormalities and clinical relevance in Wilson's disease. *Mov Disord* 2019; 34(4): 545–554. DOI: 10.1002/mds.27641
 35. Mikol J., Vital C., Wassef M., Chappius P.H., Poupon J., Lecharpentier et al. Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: clinico-pathological study of two cases. *Acta Neuropathol* 2005; 110(5): 451–458. DOI: 10.1007/s00401-005-1061-1
 36. Bertrand E., Lewandowska E., Szpak G.M., Hoogenraad T., Blaauwgers H.G., Czlonkowska A. et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol* 2001; 39(2): 73–79.
 37. Meenakshi-Sundaram S., Mahadevan A., Taly A.B., Arundaya G.R., Swamy H.S., Shankar S.K. Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study. *J Clin Neurosci* 2008; 15(4): 409–417. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.07.017
 38. Bertrand E., Lechowicz W., Szpak G.M., Lewandowska E., Czlonkowska A., Dymecki J. Quantitative study of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol* 1997; 35(4): 227–232.
 39. Lewandowska E., Wierzbica-Bobrowicz T., Kosno-Kruszewska E., Lechowicz W., Schmidt-Sidor B., Szpak G.M. et al. Ultrastructural evaluation of activated forms of microglia in human brain in selected neurological diseases (SSPE, Wilson's disease and Alzheimer's disease). *Folia Neuropathol* 2004; 42(2): 81–91.
 40. Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона–Коновалова). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 50–61. [Gulevskaya T.S., Chaykovskaya R.P., Anufriev P.L. Cerebral pathology in hepatolenticular degeneration (Wilson disease). *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2020; 14(2): 50–61. (in Russ.)] DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.7
 41. Poujois A., Mikol J., Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Review Handb Clin Neurol* 2017; 142: 77–89. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00008-2
 42. Nishimuta M., Masui K., Yamamoto T., Ikarashi Y., Tokushige K., Hashimoto E. Copper deposition in oligodendroglial cells in an autopsied case of hepatolenticular degeneration. *Neuropathology* 2018; 38: 321–328. DOI: 10.1111/neup.12456
 43. Niemann N., Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 67: 74–89. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.025
 44. Евтушенко С.К., Голубева И.Н. Случай ювенильного паркинсонизма у девочки 16 лет. *Международный неврологический журнал* 2010; 3: 33–35. [Evtushenko S.K., Golubeva I.N. A case juvenile parkinsonism in a 16-year-old girl. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* (International Neurological Journal) 2010; 3: 33–35. (in Russ.)]
 45. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 2011; 31(3): 245–259. DOI: 10.1055/s-0031-1286056
 46. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14(1): 103–113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5
 47. Bucossi S., Polimanti R., Mariani S., Ventriglia M., Bonvincini C., Migliore S. et al. Association of K832R and R952K SNPs of Wilson's disease gene with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2012; 29(4): 913–919. DOI: 10.3233/JAD-2012-111997
 48. Гайкова О.Н., Трофимова Т.Н., Онищенко Л.С., Дмитриев О.В., Емелин А.Ю., Зуева О.В. и др. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии* 2012; 3: 193–200. [Gaikova O.N., Trofimova T.N., Onishenko L.S., Dmitriev O.V., Emelin A.Yu., Zueva O.V. et al. Morphological specificities of brain cortex neurons in alzheimer's type dementia and vascular dementia. *Vestnik Rossiyskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii* 2012; 3: 193–200. (in Russ.)]
 49. Rajendran R., Mingin R., Ynsa M.D., Casadesus G., Smith M.A., Perry G. et al. A novel approach to the identification and quantitative elemental analysis of amyloid de-

posits-insights into the pathology of Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 2009; 382: 91–95. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.136

50. *Brewer G.J.* Copper-2 ingestion, plus increased meat eating leading to increased copper absorption, are major factors behind the current epidemic of Alzheimer's disease. Nutrients 2015; 7(12): 10053–10064. DOI: 10.3390/nu7125513

51. *Fernando M., van Mourik I., Wassmer E., Kelly D.* Wilson disease in children and adolescents. Arch Dis Child 2020; 105: 499–505. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315705

52. *Kodama H., Fujisawa C., Bhadhprasit W.* Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders — focus on neurologic aspects. Brain and Development 2011; 33(3): 243–251. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.021

Поступила: 07.09.20

Received on: 2020.09.07

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.

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки

А.А. Звягин, И.А. Бавыкина, Т.Л. Настаушева, Д.В. Бавыкин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability

A.A. Zvyagin, I.A. Bavykina, T.L. Nastausheva, D.V. Bavykin

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

В статье приведены данные литературы о возможностях использования интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в качестве диагностического маркера при повреждениях кишечника различной этиологии. Рассмотрены аспекты применения маркера при целиакии. Представлены сведения о результатах использования различных диагностических методик при целиакии в сравнении с определением интестинального белка, связывающего жирные кислоты.

Ключевые слова: дети, белки, связывающие жирные кислоты, целиакия, проницаемость кишечника.

Для цитирования: Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 29–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33

The Article provides the literature data on the possibilities to use the intestinal protein binding the fatty acids as the diagnostic marker for the intestinal injuries of different etiology. Aspects of the marker use for the celiac disease are considered. The information on the results of use of the various diagnostic techniques for the celiac disease compared with the definition of the intestinal protein binding the fatty acids is presented.

Key words: children, fatty acid binding proteins, celiac disease, intestinal permeability.

For citation: Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Nastausheva T.L., Bavykin D.V. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a promising marker of small intestine permeability. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 29–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33

В настоящее время основными методами диагностики проницаемости тонкой кишки, используемыми во врачебной практике, являются морфологическое исследование биоптатов и тест с лактулозой. Однако ввиду инвазивности и сложности выполнения этих методов продолжается поиск новых малоинвазивных и эффективных тестов для диагностики повышенной проницаемости кишечника и связанных с ней заболеваний. К таким новым перспективным маркерам повышенной проницаемости кишечника относится интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) [1–4]. Белки, связывающие жирные

кислоты, относятся к внутриклеточным и участвуют в метаболизме и транспорте длинноцепочечных жирных кислот. В зависимости от тропности к тканям выделяют адипоцитарный (А), эпидермальный (Е), кардиальный и мышечный (Н), тонкокишечный (І), печеночный (L), толстокишечный (ІІ), мозговой (В) и тестикулярный (Т) белки, связывающие жирные кислоты [5]. Среди диагностических характеристик белков можно отметить следующие: они содержатся в клетке в высокой концентрации; растворимы в цитоплазме; имеют низкую молекулярную массу (15 кДа); высокоспецифичны к ткани, из которой происходят [6]. Таким образом, белки, связывающие жирные кислоты, можно отнести к чувствительным специфичным маркерам повреждения тканей.

I-FABP экспрессируется исключительно в тонкой кишке и высвобождается из клетки после повреждения тканей [7]. Он содержится в эпителиальных клетках тонкой кишки и представляет собой цитозольный энтероцитарный белок, который служит чувствительным маркером поражения энтероцитов [1]. Средняя концентрация I-FABP в крови у здоровых лиц не установлена окончательно, но, согласно данным литературы, составляет от 69 ± 14 до $172,7$ пг/мл [8, 9]. Несмотря на то что референсные значения не были установлены, исследователи сходятся во мнении об однозначном повышении уровня I-FABP при различной патологии с повышенной прони-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Звягин Александр Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0002-3896-3297, e-mail: zvyagaa@mail.ru

Бавыкина Ирина Анатольевна — к.м.н., ст. науч. сотр. Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, асс. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0003-1062-7280

Настаушева Татьяна Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0001-6096-1784

Бавыкин Дмитрий Вадимович — к.м.н., асс. кафедры судебной медицины и правоведения Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0003-7468-2485

394000 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

цаемости кишечника. Например, M. Voth и соавт. (2019) [7] отмечают, что медиана уровней I-FABP достоверно выше в группе пациентов с травмой живота по сравнению с контрольной группой (7292,3 и 28,637 пг/мл соответственно). Кроме того, установлено, что уровни I-FABP у пациентов с посттравматическим шоком (844,4 пг/мл) оказались достоверно выше, чем в группе контроля (28,637 пг/мл). Авторами также замечено, что максимальный уровень I-FABP отмечался в день травмы, а в последующем планомерно снижался, таким образом, делается вывод, что I-FABP отражает низкую перфузию кишечника и может быть полезным и перспективным параметром в диагностике геморрагического шока. S.F. Assimakopoulos и соавт. (2019) [10] показали, что уровень I-FABP достоверно ниже у септических больных, при этом более выраженным снижением было у пациентов с бактериальным абдоминальным сепсисом. S. Xie и соавт. (2019) [11] выявили повышенную секрецию I-FABP при септическом поражении кишечника. Согласно результатам исследования, проведенного в 2019 г. X. Wang и соавт. [12], повышенная проницаемость кишечника, а именно повышение уровня I-FABP, обнаружена при болезни Альцгеймера, что косвенно подтверждает теорию повреждения энтероцитов при заболеваниях нервной системы. Состоятельность I-FABP как важного маркера повреждения тонкой кишки после крупных абдоминальных операций продемонстрировали C. Kong и соавт. (2019) [13].

В работе M. Zambruni и соавт. (2019) [14] получены данные, демонстрирующие роль повышенной проницаемости кишечника как сопутствующего фактора низкорослости (при длине тела Z-score ≤ -2). Под наблюдением в течение 6 мес находились 78 детей в возрасте от 5 до 12 мес, проживающих в сельских районах Перу, оценка показателей физического развития проводилась каждые 2 нед. Установлено, что 21% детей имели низкорослость, при этом у них отмечался более высокий уровень сывороточного I-FABP, чем у ровесников со средней длиной тела [14].

Имеются единичные данные по содержанию этого маркера при псориазе. M. Sikora и соавт. (2019) [15] для изучения клинко-метаболических факторов, влияющих на концентрацию I-FABP в плазме крови у больных псориазом, включили в исследование 80 пациентов с псориазом и 40 человек контрольной группы. При анализе было выявлено повышение концентрации I-FABP в сыворотке пациентов основной группы (243,00 (108,88–787,10) пг/мл) по сравнению с контрольной (114,38 (51,60–241,60) пг/мл; $p < 0,001$). Кроме того, выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем I-FABP и индексом массы тела ($r = 0,82$; $p < 0,001$), индексом тяжести зоны псориаза ($r = 0,78$; $p < 0,001$) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ($r = 0,24$; $p < 0,001$), т.е. при увеличении проницаемости кишечника отмечалось возрастание

индекса массы тела, тяжести псориаза и отношения нейтрофилов к лимфоцитам [15].

Классическим примером использования в диагностических целях определения концентрации I-FABP в сыворотке крови служит повреждение кишечника, характерное для целиакии. Целиакия — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная патология, Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции [16, 17]. Согласно международным критериям диагностики Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутриции (ESPGHAN, 2012) алгоритм диагностики целиакии включает серологические тесты, морфологическое исследование биоптата тонкой кишки и определение в крови генетических маркеров патологии [18]. Признанными серологическими маркерами целиакии служат антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию и диамированным пептидам глиадина. Определение генетических маркеров целиакии может быть проведено на любой стадии заболевания для подтверждения диагноза [19–22].

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки — «золотой стандарт» в диагностике целиакии. В развитии клинко-морфологических изменений слизистой оболочки по M. Marsh определены 4 стадии. Наличие изменений, характерных для каждой стадии, подтверждает диагноз целиакии с абсолютной точностью [23–25]. Добавление неинвазивного маркера повышенной проницаемости кишечника к используемым в настоящее время параметрам активности целиакии (симптомы, серологические тесты и биопсия) может способствовать повышению качества диагностики целиакии [1].

Одно из первых исследований, посвященных возможности лабораторной оценки повышенной проницаемости кишечной стенки с помощью FABP при целиакии, проведено в 2009 г. J.P. Derikx и соавт. [9]. Изучалась диагностическая ценность определения белков двух классов, связывающих жирные кислоты — I-FABP и L-FABP, до и после введения безглютеновой диеты по сравнению с таковыми у здоровых людей. В исследование были включены 26 здоровых и 13 пациентов с подтвержденной при биопсии целиакией, из них 10 выполнена повторная оценка уровней FABP через 1 год с момента исключения глютена из рациона. Установлено, что уровни FABP в крови значительно превышали таковые у пациентов с целиакией по сравнению со здоровыми в контрольной группе (I-FABP: 784,7 пг/мл против 172,7 пг/мл, $p < 0,001$; L-FABP: 48,4 нг/мл против 10,4 нг/мл, $p < 0,001$). При повторном обследовании после годичного курса безглютеновой диеты выявлено, что концентрация маркеров приходит в норму [9]. Результаты этого исследова-

ния свидетельствуют, что определение FABP можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки поражения кишечника при целиакии. Помимо дополнительной роли в диагностике целиакии FABP потенциально может быть эффективным для мониторинга качества соблюдения безглютеновой диеты.

Диагностическое значение определения концентрации I-FABP при целиакии также показали I.B. Oldenburger и соавт. [26]. В исследование были включены 95 детей с клиническими признаками целиакии, повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (IgG-tTG) менее чем 10 норм и подтвержденной морфологическим исследованием биоптатов. Всем детям определяли содержание I-FABP в сыворотке крови. В качестве контрольной группы обследован 161 ребенок с семейной низкорослостью и нормальным уровнем IgG-tTG. Достоверно доказано, что уровень I-FABP у 71 пациента со уровнем IgG-tTG менее 10 норм и положительным биопсийным тестом существенно не отличались ($p=0,13$) от уровня у 24 пациентов с IgG-tTG до 10 норм и показателями биопсии в пределах нормы. Однако ученым удалось выявить следующую закономерность: при комбинировании уровней IgG-tTG и I-FABP у 11 из 24 пациентов целиакию можно было бы диагностировать неинвазивно, если IgG-tTG составляет ≥ 50 ед/мл и I-FABP ≥ 880 пг/мл, или у 12 из 19 пациентов, если IgG-tTG ≥ 60 U/мл и I-FABP ≥ 620 пг/мл. Таким образом, включение I-FABP в комплекс диагностических процедур может обеспечить неинвазивный диагноз у пациентов с IgG-tTG ≥ 50 ед/мл [26].

Проспективное исследование M.P. Adriaanse и соавт. [27] посвящено изучению возможности использования I-FABP как чувствительного маркера не только для диагностики целиакии, но и при контроле эффективности безглютеновой диеты. Группу исследования составили 90 детей, у которых целиакия установлена по критериям ESPGHAN. Уровни I-FABP в плазме и титры IgA-tTG оценивали последовательно в течение 6 мес наблюдения. В исследовании также принимали участие 70 детей, у которых титры IgA-tTG были в пределах нормы. У 61 (67,8%) из 90 детей в исследуемой группе был обнаружен повышенный уровень I-FABP, при этом у них у всех целиакия подтверждена морфологически. Следует отметить, что у 14 (46,7%) из 30 детей с небольшим повышением титра IgA-tTG (<10 норм) также обнаружен повышенный уровень I-FABP. После соблюдения безглютеновой диеты уже в течение первых 6 нед уровни I-FABP снизились до уровней пациентов контрольной группы. Таким образом, ученые делают вывод, что оценка содержания I-FABP в плазме крови в дополнение к серологическим и генетическим тестам позволяет проводить неинвазивную диагностику целиакии у значительного числа детей и поэтому может быть полезной при верификации данной патологии.

В другом исследовании, проведенном M.P. Adriaanse и соавт. (2016) [28], исследовалась точность I-FABP как маркера эпителиального повреждения кишечника в период провокации глютеном у пациентов с целиакией. Под наблюдением находились 20 взрослых пациентов с целиакией в период ремиссии, которые в течение 2 нед употребляли глютен 3 или 7,5 г ежедневно. За 2 нед до введения глютена на 0, 3, 7, 14 и 28-й дни проводилась оценка содержания в сыворотке I-FABP, IgA-tTG, антител к деамидированным пептидам глютена и антиактина. Кроме того, на 0, 3 и 14-й дни оценивалось отношение высоты ворсинок к глубине крипт и количество внутриэпителиальных лимфоцитов. Уровень I-FABP в сыворотке крови у пациентов целиакией сравнивался с таковым у пациентов без гастроэнтерологической патологии.

В результате исследования установлено, что концентрация I-FABP значительно увеличилась в течение двухнедельного периода употребления глютена одновременно с увеличением уровня аутоантител, которые достигли своего максимума на 28-й день, т.е. в тот период, когда пациенты по истечению 2 нед уже вернулись к соблюдению строгой безглютеновой диеты. Уровни I-FABP и внутриэпителиальных лимфоцитов коррелировали исходно ($r=0,458$; $p=0,042$) и на 14-й день ($r=0,654$; $p=0,002$) употребления глютена, при этом ни доза глютена, ни время соблюдения безглютеновой диеты не влияли на изменение уровня I-FABP во время провокации глютеном. В контрольной группе уровень I-FABP не отличался от исходного. Исследователи делают вывод, что определение I-FABP в крови служит ранним тестом для выявления энтеропатии, вызванной глютеном, и данный диагностический маркер у пациентов с целиакией может быть полезным как в клинических, так и в исследовательских условиях [28].

С целью оценки тяжести поражения энтероцитов при целиакии и ее динамики на фоне безглютеновой диеты проведено исследование уровня I-FABP в крови у 96 взрослых пациентов при постановке диагноза целиакии и повторно у 69 пациентов при использовании безглютеновой диеты [2]. В контрольную группу вошли 141 человек с уровнем IgA-tTG в пределах нормы. В результате установлено, что концентрация I-FABP выше у пациентов с впервые установленным диагнозом целиакии (медиана 691 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (медиана 178 пг/мл; $p<0,001$) и они коррелировали с результатами гистологического исследования биоптатов тонкой кишки ($r=0,255$; $p<0,05$) и IgA-tTG ($r=0,403$; $p<0,01$). При длительном соблюдении безглютеновой диеты уровень I-FABP значительно снижался, однако не достигал значений контрольной группы, несмотря на наблюдаемую общую нормализацию уровня IgA-tTG и состояния слизистой оболочки тонкой кишки по Marsh. Кроме того, было установлено, что I-FABP коррелирует с выраженностью атрофии ворсинок

($r=0,265$; $p<0,05$) при гистологической диагностике целиакии и уровнями IgA-tTG ($r=0,403$; $p<0,05$). Хотя поражение энтероцитов нивелируется после диетотерапии, повреждение клеток сохраняется, несмотря на отсутствие атрофии ворсинок и нормальный уровень IgA-tTG в большинстве случаев. Данное исследование не только подтверждает диагностическую ценность определения I-FABP в крови, но и демонстрирует длительность процесса восстановления энтероцитов после мальабсорбции.

Аналогичные данные получены и у детей в работе A.C. Vreugdenhil соавт. [1] при ретроспективном анализе уровня I-FABP у 49 детей с гистологически подтвержденным диагнозом целиакия и у 19 пациентов с положительным скринингом на непереносимость глютена, но без гистологического подтверждения целиакии. Начальные концентрации I-FABP в крови до биопсии у пациентов с целиакией (медиана 458 пг/мл) были достоверно ($p<0,001$) выше, чем в контроле (медиана 20 пг/мл). Выявлено, что только у 2 детей контрольной группы были повышенные уровни I-FABP, при этом у одного в последствии была диагностирована целиакия. Концентрация I-FABP коррелировала с выраженностью атрофии ворсинок. У всех пациентов с целиакией уровни I-FABP быстро снижались после введения безглютеновой диеты, а у 80% пациентов нормализовались в течение 12 нед. Исследователи делают вывод, что повышенные уровни I-FABP точно прогнозируют атрофию ворсинок у детей с положительным серологическим тестом на целиакию (прогностическое значение 98%). Кроме того, измерение концентрации I-FABP позволяет контролировать реакцию на безглютеновую диету, что важно при ведении пациентов после постановки диагнозов.

О наличии корреляции между уровнями анти-трансглутаминазных антител и положительными концентрациями I-FABP ($p=0,0008$) сообщается и в публикации T. Not и соавт. [29], которые обследовали 22 родственников пациентов с целиакией, при этом у 15 имелись клинические признаки заболевания. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев. В результате исследования установлено, что слизистая оболочка кишечника не была изменена у 18 из 22 пациентов, а у 4 имелось небольшое увеличение содержания внутриэпителиальных лимфоцитов. Анти-трансглутаминазные антитела выделены у 15 (68%) из 22 человек, среди которых у 13 пациентов имелась клиническая картина непереносимости глютена и у 2 обследованных отсутствовали жалобы и объективные симптомы заболевания ($p=0,01$). Через 12 мес исключения глютена из рациона 19 пациентам проведено повторное обследование, которое показало отсутствие анти-трансглутаминазных антител у 12 из 15 человек и значительное снижение концентрации I-FABP ($p<0,0001$) и нормализацию слизистой оболочки. Исследование демонстрирует ценность использования I-FABP в качестве перспективного маркера повышенной проницаемости кишечника.

Таким образом, I-FABP — перспективный маркер для оценки повышенной проницаемости кишечника при заболеваниях, сопровождающихся поражением энтероцитов или потенциально связанных с нарушением кишечного всасывания. В целях дальнейшей объективной оценки необходимо определение референсных интервалов для различных возрастных групп и проведение рандомизированных исследований для оценки возможности применения I-FABP как малоинвазивного маркера, что особенно важно для педиатрической практики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., van den Neucker A.M., van Bijnen A.A., Houwen R. et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(12): 1435–1441. DOI: 10.3109/00365521.2011.627447
2. Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G., Schreurs M.W., van Wijck K. et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(4): 482–490. DOI: 10.1111/apt.12194
3. Дроздов В.Н., Ли И.А., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) — новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011; 5: 35–37. [Drozov V.N., Li I.A., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Fatty acid binding protein (I-FABP) is a new promising indicator of small bowel damage. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 5: 35–37. (In Russ.)]
4. Ли И.А., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Связывающий жирные кислоты белок (I-FABP) — диагностический маркер повреждения кишечника. Лабораторная служба 2015; 4(1): 26–29. [Li I.A., Noskova K.K., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Fatty acid binding protein (I-FABP) — a diagnostic marker of intestinal damage. *Laboratornaya sluzhba* 2015; 4(1): 26–29. (In Russ.)]
5. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006; 47(1): 39–48. DOI: 10.1007/BF03194597
6. Schroeder F., Jolly C.A., Tae-Hyeon Cho, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem Phys Lipids* 1998; 92(1): 1–25. DOI: 10.1016/S0009-3084(98)00003-6
7. Voth M., Lustenberger T., Relja B., Marzi I. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? *World J Emerg Surg* 2019; 21: 14–49. DOI: 10.1186/s13017-019-0267-9
8. Verdam F.J., Greve J.W., Roosta S., van Eijk H., Bouvy N., Buurman W.A. et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 379–383. DOI: 10.1210/jc.2010-1333
9. Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M., Grootjans J., van Bijnen A.A., Damoiseaux J.G. et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *Clin Gastroenterol* 2009; 43(8): 727–33. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0
10. Assimakopoulos S.F., Akinosoglou K., de Lastic A.L., Skintzi A., Mouzaki A., Gogos C.A. The Prognostic Value of Endotox-

- emia and Intestinal Barrier Biomarker ZO-1 in Bacteremic Sepsis. *Am J Med Sci* 2020; 359(2):100–107. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.10.006
11. Xie S., Yang T., Wang Z., Li M., Ding L., Hu X., Geng L. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling. *Int Immunopharmacol* 2019; 78: 106066. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106066
 12. Wang X., Niu Y., Yue C.X., Fu S., Wang R.T. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 2019; 119: 102–106. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.002
 13. Kong C., Li S.M., Yang H., Xiao W.D., Cen Y.Y., Wu Y. et al. Screening and combining serum biomarkers to improve their diagnostic performance in the detection of intestinal barrier dysfunction in patients after major abdominal surgery. *Ann Transl Med* 2019; 7(16): 388. DOI: 10.21037/atm.2019.07.102
 14. Zambruni M., Ochoa T.J., Somasunderam A., Cabada M.M., Morales M.L., Mitreva M. et al. Stunting Is Preceded by Intestinal Mucosal Damage and Microbiome Changes and Is Associated with Systemic Inflammation in a Cohort of Peruvian Infants. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 101(5): 1009–1017. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0975
 15. Sikora M., Stec A., Chrabaszcz M., Waskiel-Burnat A., Zarembo M., Olszewska M. et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. *J Clin Med* 2019; 8(7): pii: E1021. DOI: 10.3390/jcm8071021.
 16. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
 17. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Целиакия у детей. М., 2016; 43. [Baranov A.A. Clinical recommendations. Celiac disease in children. Moscow, 2016; 43. (In Russ.)]
 18. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике. Лечащий врач. Педиатрия 2012; 8: 56–60. [Belmer S.V., Gasilina T.V. Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnosis. *Lechashchii vrach. Pediatriya* 2012; 8: 56–60. (In Russ.)]
 19. Бавыкина И.А., Звягин А.А. Распространенность гаплотипов HLA-системы у детей с непереносимостью глютена в воронежской области. Прикладные информационные аспекты медицины 2015; 18(3): 59–62. [Bavykina I.A., Zvyagin A.A. The prevalence of HLA haplotypes in children with gluten intolerance in the Voronezh region. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny* 2015; 18(3): 59–62. (In Russ.)]
 20. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии 2015; 13(1): 37–41. [Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Practical aspects of the differential diagnosis of celiac disease and hypersensitivity to gluten. *Voprosy detskoi dietologii* 2015; 13(1): 37–41. (In Russ.)]
 21. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. Медицинская иммунология 2015; 17: 140. [Revnova M.O., Novikova V.P., Shapovalova N.S., Kalinina E.Yu., Lapin S.V., Kholopova I.V. Genetic variants of HLA II class DQ locus at high and low levels of antibodies to tissue transglutaminase in children with celiac disease. *Meditinskaya immunologiya* 2015; 17: 140. (In Russ.)]
 22. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 11(159): 19–23. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. The role of the HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2018; 11(159): 19–23. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23
 23. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Азанчевская С.В., Кликунова К.А. Эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка у детей с целиакией. Вопросы детской диетологии 2018; 16(3): 71–72. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Azanchevskaya S.V., Klikuнова K.A. Endoscopic picture of the gastric mucosa in children with celiac disease. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(3): 71–72. (In Russ.)]
 24. Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера. М.О. Ревновой. Изд. 3-е, перераб. и допол. М.: Медпрактика-М, 2015; 122–153. [Celiac disease in children. M.O. Revnova, S.V. Belmer (eds). Edition 3rd, revised and enlarged Moscow: Medpraktika-M, 2015; 122–153. (In Russ.)]
 25. Камалова А.А., Шакирова А.Р., Афраймович М.Г. Глютен-ассоциированные заболевания: современные данные. Вопросы детской диетологии 2016; 14(4): 42–48. [Kamalova A.A., Shakirova A.R., Afraymovich M.G. Gluten-associated diseases: current data. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 14(4): 42–48. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2016-4-42-48
 26. Oldenburger I.B., Wolters V.M., Kardol-Hoefnagel T., Houwen R.H.J., Otten H.G. Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein In The Noninvasive Diagnosis Of Celiac Disease. *APMIS* 2018; 126(3): 186–190. DOI: 10.1111/apm.12800
 27. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G., Ten Kate F.J.W., Damoiseaux J.G.M.C., Buurman W.A., et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. *Sci Rep* 2017; 7(1): 8671. DOI: 10.1038/s41598-017-07242-4
 28. Adriaanse M.P., Leffler D.A., Kelly C.P., Schuppan D., Najarian R.M., Goldsmith J.D., et al. Serum I-FABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a Short-Term Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(7): 1014–1022. DOI: 10.1038/ajg.2016.162
 29. Not T., Ziberna F., Vatta S., Quaglia S., Martelossi S., Villanacci V., et al. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut* 2011; 60(11): 1487–1493. DOI: 10.1136/gut.2010.232900

Поступила: 23.05.20

Received on: 2020.05.23

Источник финансирования: соавтор статьи

И.А. Бавыкина является стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019–2021 г. для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конфликт интересов:

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

Source of financing: the co-author of the article

I.A. Bavykina is a fellow of the President of the Russian Federation for 2019–2021 for young scientists and postgraduates engaged in promising research and development in priority areas of modernization of the Russian economy.

Conflict of interest:

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

Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных

Н.М. Агарков^{1,2}, М.И. Чурносков², О.А. Осипова², О.В. Шарапова³, А.А. Модестов⁴,
Е.Н. Коровин⁵, Н.В. Эккерт⁶

¹ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

³ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова», Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет», Воронеж, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns

N.M. Agarkov^{1,2}, M.I. Churnosov², O.A. Osipova², O.V. Sharapova³, A.A. Modestov⁴,
E.N. Korovin⁵, N.V. Eckert⁶

¹Southwest State University, Kursk, Russia;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

³V.V. Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁵Voronezh State Technical University, Voronezh, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Обоснование. Врожденные пороки развития — важные индикаторы состояния окружающей среды, а антропогенное загрязнение атмосферы во многом влияет на их частоту у новорожденных.

Цель исследования. Изучение причинно-следственных связей между частотой пороков развития у новорожденных и антропогенными атмосферными загрязнителями посредством применения корреляционного и дисперсионного методов и разработка математических моделей для прогнозирования формирования врожденных пороков в зависимости от конкретных поллютантов.

Материал и методы. Корреляционным и дисперсионным методом изучены связи основных антропогенных атмосферных загрязнителей с частотой врожденных пороков развития среди всех новорожденных в Белгороде за 2000–2015 гг. На основе регрессионного метода разрабатывались прогностические модели.

Результаты. Установлено наибольшее влияние на распространенность врожденных пороков развития различных систем и органов превышения в атмосфере предельно допустимых среднесуточных концентраций аммиака и оксида углерода, имеющих по 11 достоверных корреляций с изученными врожденными пороками и врожденными пороками развития в целом. Согласно результатам дисперсионного анализа максимальный уровень комбинированного влияния антропогенных загрязнителей атмосферы выявлен для врожденных пороков развития костно-мышечной системы (95,69%), лица и шеи (94,66%), ЦНС (92,31%), пищеварительной системы (93,76%).

Заключение. Созданные регрессионные модели на требуемом уровне обеспечивают прогнозирование разных форм врожденных пороков развития в зависимости от антропогенных поллютантов.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, антропогенные атмосферные загрязнители, дисперсионный метод, корреляционный анализ, регрессионный анализ.

Для цитирования: Агарков Н.М., Чурносков М.И., Осипова О.А., Шарапова О.В., Модестов А.А., Коровин Е.Н., Эккерт Н.В. Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 34–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-34-41

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Агарков Николай Михайлович — д.м.н., проф., кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного университета, ORCID: 0000-0002-4821-3692

e-mail: vitalaxen@mail.ru/nikiti4007@yadex.ru

305040 Курск, ул. 50 Лет Октября, д. 94

Чурносков Михаил Иванович — д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0003-1254-6134

Осипова Ольга Александровна — зам. дир. медицинского института по научной и международной деятельности, зам. дир. Центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-6254-6148

308015 г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Шарапова Ольга Викторовна — д.м.н., проф., гл. врач городской клинической больницы им. В.В. Виноградова.

ORCID: 0000-0001-6157-6747

117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 49, корп. 1

Модестов Арсений Арсеньевич — д.м.н., гл. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей,

ORCID: 0000-0001-7274-6343

125215 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Коровин Евгений Николаевич — д.т.н., проф. кафедры системного анализа и управления в биомедицинских системах Воронежского государственного технического университета

308025 Воронеж, Московский просп., д. 14

Эккерт Наталья Владимировна — д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения Первого Московского государственного медицинского института им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Rationale. The congenital malformations are the important indicator of the environmental condition, and the anthropogenic pollution of the atmosphere affects strongly the incidence of malformations in the newborns.

Purpose of the Study. It is the study of the cause-and-effect relationship between the incidence of malformations in newborns and anthropogenic atmospheric pollutants using the correlation and variance methods, and the development of the mathematical models to predict the formation of the congenital malformations depending on the specific pollutants.

Material and methods. The correlation and variance methods were used to study the relationships of the main anthropogenic atmospheric pollutants with the incidence of the congenital malformations in all newborns in Belgorod city in 2000–2015. The predictive models were developed based on the regression method.

Results. The most effect of the excess of the maximum allowable average daily concentrations of ammonia and carbon monoxide in the atmosphere on the prevalence of the congenital malformations of various systems and organs was determined with 11 reliable correlations with the congenital malformations studied and those in general. According to the results of the analysis of variance, the maximum level of the combined effect of the anthropogenic air pollutants was revealed for the congenital malformations of the musculoskeletal system (95.69%), face and neck (94.66%), central nervous system (92.31%), digestive system (93.76%).

Conclusion. The regression models created at the level required assure the prediction of the various forms of the congenital malformations depending on the anthropogenic pollutants.

Key words: children, congenital malformations, anthropogenic air pollutants, analysis of variance, correlation analysis, regression analysis.

For citation: Agarkov N.M., Churnosov M.I., Osipova O.A., Sharapova O.V., Modestov A.A., Korovin E.N., Eckert N.V. Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65(6): 34–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-34-41

Наиболее чувствительным критериям влияния факторов окружающей среды на здоровье популяции относятся показатели здоровья детей, в частности распространенность врожденных пороков развития у новорожденных. Среди факторов, оказывающих существенное влияние на частоту врожденных пороков развития, важное место занимают антропогенные загрязнители атмосферы, увеличение которых происходит интенсивно в последние годы [1–3]. Возникновение врожденных пороков развития в 40% случаев связано с мутагенным влиянием на половые клетки и эмбрионы неблагоприятных факторов окружающей среды, имеющих в большинстве случаев антропогенное происхождение [4].

Частота врожденных пороков развития в настоящее время во многих странах характеризуется увеличением в динамике, что негативно влияет на генотип и экономический потенциал нации. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. у 1 из 33 новорожденных наблюдались врожденные пороки развития, т.е. ежегодно примерно 3,2 млн детей страдают какими-либо формами инвалидности, обусловленными врожденными пороками развития. От пороков развития в мире в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 270 тыс. детей [5]. Врожденные пороки служат причиной младенческой смертности почти в 1/3 случаев во всем мире [6–8].

Изложенное однозначно определяет актуальность изучения среди новорожденных врожденных пороков развития и степени воздействия на частоту последних антропогенных атмосферных загрязнителей. За последнее десятилетие появляется все больше свидетельств того, что воздействие загрязнения воздуха может быть связано с повышенным риском формирования врожденных пороков [9]. Однако имеется незначительное количество исследований, рассматривающих с позиций доказательной медицины и с адекватным математическим аппаратом воздействие атмосферных загрязнителей на частоту развития врожденных пороков в целом и на отдельные нозологии.

В большинстве случаев при изучении этого вопроса исследователи ограничиваются сравнением распространенности врожденных пороков развития в условно «чистых» и загрязненных территориях, в которых находятся преимущественно промышленные объекты с высоким выбросом загрязнителей в атмосферу, почву или воду. При изучении пороков развития у новорожденных для объективизации влияния антропогенных атмосферных поллютантов редко применяется дисперсионный анализ, позволяющий одновременно оценить воздействие множества поллютантов. Практически отсутствуют прогностические модели для оценки частоты возникновения врожденных пороков развития в зависимости от комплекса или группы антропогенных загрязнителей атмосферы.

Цель исследования: изучение причинно-следственных связей между частотой возникновения пороков развития у новорожденных и антропогенными атмосферными загрязнителями посредством применения корреляционного и дисперсионного методов и разработка математических моделей для прогнозирования формирования врожденных пороков в зависимости от конкретных поллютантов.

Материал и методы исследования

Для определения причинно-следственных связей между комбинированным воздействием загрязнителей атмосферы и распространенностью пороков развития среди новорожденных использовали корреляционный и дисперсионный методы, регрессионный анализ. Единицей наблюдения за 2000–2015 гг. был новорожденный с пороком развития, родители которого проживают в Белгороде. К врожденным порокам развития относили стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строения. Врожденные пороки подразделяли на изолированные, системные и множественные. Информацию о них выкопировывали сплошным методом из «Извещений на ребенка с врожденными пороками развития (форма №025-11, у-98)»

и из «Сведений о медицинской помощи детям и подросткам-школьникам» за 2000–2015 гг.

Состояние атмосферного воздуха за 2000–2015 гг. оценивали на основе предельно допустимых среднесуточных концентраций основных поллютантов (ПДК с.с.) по данным Белгородской лаборатории по мониторингу загрязнения атмосферы. Учитывали основные загрязнители атмосферного воздуха: азота диоксид, углерода окись, азота окись, углеводороды (смесь), ацетон, ангидрид сернистый, толуол, водород хлористый, вещества взвешенные, пыль древесная, сажа, железа окись, марганец, пыль неорганическая (SiO_2 – 20–70 %), аммиак, спирт этиловый, бензин, бензол, уайт-спирит, ксилол, керосин, кислота серная, аэрозоль сварочный, скипидар, ангидрид серный, масло нефтяное, бутилацетат, формальдегид, ангидрид уксусный, ванадия пятиокись, анилин, хрома окись, кислота азотная, водород фтористый, меди оксид, пыль цементная, гексан, пыль минеральных солей, спирт изопропиловый, пиридин, бензапирен, дихлорэтан, фреон-13, кислота муравьиная, кислота аскорбиновая, спирт бутиловый, нефрас, тетрахлорэтилен, натр едкий, фториды, бария хлорид, цинка окись, свинец.

Влияние нескольких различных атмосферных загрязнителей на частоту врожденных пороков развития изучали посредством дисперсионного анализа. Этот анализ позволяет установить существенность влияния того или иного из рассматриваемых факторов на изменчивость признака, а также определить количественно удельный вес каждой независимой переменной в их общей совокупности. Предварительно осуществляли проверку нормальности распределения данных, после чего проводили дисперсионный анализ. При этом независимыми переменными служили антропогенные загрязнители, а зависимой переменной – частота возникновения врожденных пороков развития. Для оценки статистической значимости влияния атмосферных загрязнителей использовали F-критерий Фишера.

Для разработки прогностических моделей применяли пошаговый регрессионный анализ и строили модели вида:

$Y = c + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots + b_n X_n$, где Y – распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных детей (зависимая переменная величина); c – константа; $b_1, b_2, b_3 \dots b_n$ – частные коэффициенты множественной регрессии между изменениями антропогенных атмосферных загрязнителей и врожденными пороками развития; $X_1, X_2, X_3 \dots X_n$ – независимые переменные величины. При пошаговом регрессионном анализе для ввода переменной-предиктора принимали уровень значимости $p < 0,05$, а для вывода переменной-предиктора из модели принимали уровень значимости $p > 0,05$. Коэффициент детерминации регрессионной модели обозначался R^2 . При регрессионном анализе определяли нормальность распре-

деления остатков, коллинеарность признаков и в случае их коллинеарности исключали из обработки. Если многомерная случайная величина (Y, X_1, X_2, \dots, X_k) подчиняется $(k+1)$ -мерному нормальному закону распределения, то уравнение регрессии результативного признака у по переменным X_1, X_2, \dots, X_k считалось линейным по x . При выполнении регрессионного анализа соблюдали также другие условия его применения – отсутствие зависимости между резидуалами и гомоскедастичность. Эти и ранее указанные условия линейного регрессионного анализа проверяли методом наименьших квадратов и смещенным методом оценивания.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий применяли критерий Т-критерий Уайта.

Результаты

При изучении взаимосвязей между содержанием в атмосферном воздухе наиболее распространенных загрязнителей и частотой возникновения врожденных пороков развития было установлено наличие статистически значимых линейных положительных связей (см. таблицу). Согласно результатам корреляционного анализа наиболее чувствительными к воздействию антропогенных загрязнителей атмосферы являются врожденные пороки костно-мышечной, половой и сердечно-сосудистой систем, формирование которых определяется четырьмя поллютантами (см. таблицу). При этом сильная прямая корреляция имеется между врожденным пороком развития костно-мышечной системы и превышением в атмосфере ПДК с.с. аммиака, между врожденным пороком развития половой системы и превышением в атмосфере ПДК с.с. диоксида азота. По три прямые статистически значимые корреляции с изученными загрязнителями атмосферы характерны для врожденных пороков лица и шеи, пищеварительной системы, множественных врожденных пороков развития и частоты врожденных пороков развития в целом. Следует отметить также, что наибольшее число корреляций между исследуемыми нозологиями и врожденными пороками развития в целом установлены с превышением в атмосфере ПДК с.с. оксида углерода (11 связей) и аммиака (11 связей). Это позволяет утверждать детерминирующее значение оксида углерода и аммиака в возникновении большинства врожденных пороков развития.

Изучение силы влияния загрязнителей на частоту возникновения врожденных пороков развития, проведенное с помощью дисперсионного анализа, показало, что вариабельность частоты врожденных пороков ЦНС на 92,31% определяется комбинированным влиянием пыли неорганической ($F=79, n'=15$), диоксида серы ($F=22,75, n'=15$), оксида углерода ($F=23,84, n'=15$), формальдегида ($F=13,38, n'=15$),

водорода хлористого ($F=10,31$, $n'=15$), кислоты серной ($F=26,54$, $n'=15$), ацетона ($F=10,78$, $n'=15$). С помощью регрессионного анализа получено уравнение множественной регрессии, посредством которого можно рассчитать частоту возникновения врожденных пороков развития ЦНС в зависимости от содержания загрязнителей в атмосферном воздухе. Коэффициент детерминации данной модели составил ($R^2=92,31\%$):

$$Y_1 = 30,364 - 9,726 \cdot X_1 - 518,799 \cdot X_2 - 1,527 \cdot X_3 - 2435,722 \cdot X_4 - 154,221 \cdot X_5 - 15,851 \cdot X_6 + 0,038 \cdot X_7,$$

где Y_1 — прогнозируемый уровень распространности врожденных пороков развития ЦНС, X_1 — ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 — ПДК с.с. серы диоксида, X_3 — ПДК с.с. углерода оксида, X_4 — ПДК с.с. формальдегида, X_5 — ПДК с.с. водорода хлористого, X_6 — ПДК с.с. серной кислоты, X_7 — ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы для коэффициентов регрессии соответственно равны 8,524–10,831; 504,806–527,365; –1,038–1,724; –398,604–2487,352; –147,208–163,514; –13,682–16,271; 0,026–0,042.

Подставляя данные по загрязнению атмосферы пылью неорганической, диоксидом серы, оксидом углерода, формальдегидом, хлористым водородом, серной кислотой и ацетоном, можно рассчитать ожидаемую частоту врожденных пороков развития ЦНС у новорожденных детей. Например, в 2015 г. ПДК с.с. пыли неорганической составляла 0,2 мг/м³, ПДК с.с. диоксида серы — 0,01 мг/м³, ПДК с.с. оксида углерода — 3 мг/м³, ПДК с.с. формальдегида — 0,002 мг/м³, ПДК с.с. хлористого водорода — 0,06 мг/м³, ПДК с.с. серной кислоты — 0,06 мг/м³, ПДК с.с. ацетона —

0,05 мг/м³. Подставляя эти показатели в уравнение множественной регрессии, получаем:

$$Y_2 = 30,364 - 9,726 \cdot 0,2 - 518,799 \cdot 0,01 - 1,527 \cdot 3 - 2435,722 \cdot 0,002 - 154,221 \cdot 0,06 - 15,851 \cdot 0,06 + 0,038 \cdot 0,05 = 3,63\%.$$

Фактическая частота врожденных пороков развития ЦНС в 2015 г. составляла 3,89%, т.е. данное уравнение можно использовать для прогнозирования распространенности врожденных пороков развития ЦНС в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха.

Частота возникновения врожденных пороков развития лица и шеи, как свидетельствует дисперсионный метод, на 94,66% обусловлена комбинированным влиянием пыли неорганической ($F=168,09$, $p<0,001$), диоксида серы ($F=19,68$, $n'=12$), оксида углерода ($F=34,19$, $n'=12$), фенола ($F=8,04$, $n'=12$), аммиака ($F=8,93$, $n'=12$), хлористого водорода ($F=27,31$, $n'=12$), серной кислоты ($F=5,82$, $n'=12$). Уравнение регрессии для данной патологии имеет вид ($R^2=94,66\%$):

$$Y_3 = 8,165 + 15,910 \cdot X_1 - 622,464 \cdot X_2 - 1,451 \cdot X_3 + 4471,101 \cdot X_4 + 75,580 \cdot X_5 - 132,650 \cdot X_6 + 96,871 \cdot X_7,$$

где X_1 — ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 — ПДК с.с. диоксида серы, X_3 — ПДК с.с. оксида углерода, X_4 — ПДК с.с. фенола, X_5 — ПДК с.с. аммиака, X_6 — ПДК с.с. хлористого водорода, X_7 — ПДК с.с. серной кислоты. Доверительные интервалы для нестандартизованных коэффициентов данной модели равны 13,844–18,235; –574,183–708,546; –1,208–2,536; 3885,204–4026,280; 72,084–76,155; –119,354–148,318; 90,274–105,326 соответственно.

Таблица. Значимые коэффициенты корреляции между основными антропогенными загрязнителями атмосферного воздуха и распространенностью ВПР среди новорожденных в г. Белгороде за 2000 – 2015 годы

Table. Significant correlation coefficients between the main anthropogenic air pollutants and the prevalence of congenital malformations among newborns in Belgorod in 2000–2015

ВПР систем, органов	Загрязнитель				
	оксид углерода	диоксид азота	оксид азота	аммиак	формальдегид
Лицо и шея	0,569		0,801	0,603	
ЦНС	0,488				
ССС	0,506	0,557		0,687	0,463
Дыхательная система				0,532	
Пищеварительная система	0,539			0,764	0,441
Костно-мышечная система	0,655	0,456		0,923	0,688
Мочевая система	0,497			0,601	
Половая система	0,478	0,762	0,551	0,674	
МВПР	0,474	0,486		0,612	
Кожа	0,440			0,466	
Другие	0,579			0,481	—
В целом	0,686	0,448		0,859	

Примечание. ВПР — врожденные пороки развития; ЦНС — центральная нервная система; СССР — сердечно-сосудистая система; МВПР — множественные врожденные пороки развития.

Распространенность врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы на 89,67% зависит от загрязнения атмосферного воздуха пылью неорганической ($F=381,15$, $n'=14$), фенолом ($F=175,47$, $n'=14$), аммиаком ($F=69,51$, $n'=14$), ацетоном ($F=15,41$, $n'=14$). Для прогнозирования данного вида пороков можно использовать следующее уравнение множественной регрессии ($R^2=89,67\%$):

$$Y_4 = 22,130 - 23,970 \cdot X_1 - 2451,647 \cdot X_2 - 37,439 \cdot X_3 + 6,904 \cdot X_4,$$

где X_1 – ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 – ПДК с.с. фенола, X_3 – ПДК с.с. аммиака, X_4 – ПДК с.с. ацетона. Нестандартизованные коэффициенты в рассмотренной модели имеют следующие доверительные интервалы: $-21,542-26,873$; $-2135,464-2688,355$; $-33,415-39,859$; $5,752-8,105$ соответственно.

Сочетанное влияние пыли неорганической ($F=74,28$, $n'=12$), оксида азота ($F=38,54$, $p<0,001$), хлористого водорода ($F=7,42$, $n'=12$) на 88,74% определяет частоту возникновения врожденных пороков развития дыхательной системы. Регрессионный анализ позволил получить следующее уравнение для прогнозирования данной врожденной аномалии ($R^2=88,74\%$):

$$Y_5 = 1,294 - 4,548 \cdot X_1 + 39,966 \cdot X_2 + 3,281 \cdot X_3,$$

где X_1 – ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 – ПДК с.с. оксида азота, X_3 – ПДК с.с. хлористого водорода. Нестандартизованные коэффициенты в рассмотренной модели имеют следующие доверительные интервалы: $-3,762-6,018$; $32,154-41,285$; $2,462-3,978$ соответственно.

Распространенность врожденных пороков развития пищеварительной системы на 93,76% детерминирована комбинированным воздействием пыли неорганической ($F=89,62$, $n'=16$), аммиака ($F=62,64$, $n'=16$), формальдегида ($F=28,09$, $n'=16$), ацетона ($F=26,14$, $n'=16$). Получено уравнение регрессии для прогнозирования врожденных пороков развития пищеварительной системы ($R^2=93,76\%$):

$$Y_6 = 7,770 + 4,220 \cdot X_1 - 60,963 \cdot X_2 - 1325,265 \cdot X_3 + 3,001 \cdot X_4,$$

где X_1 – ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 – ПДК с.с. аммиака, X_3 – ПДК с.с. формальдегида, X_4 – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в данном уравнении равны $3,708-5,214$; $-58,412-64,548$; $-1116,357-1563,275$; $2,147-3,868$ соответственно.

Частота возникновения врожденных пороков развития костно-мышечной системы на 95,69% обусловлена сочетанным воздействием оксида азота ($F=40,69$, $n'=14$), аммиака ($F=266,62$, $n'=14$), хлористого водорода ($F=25,81$, $n'=14$), ацетона ($F=6,16$, $n'=14$). Распространенность пороков развития костно-мышечной системы можно рассчитать при помощи следующего уравнения множественной регрессии ($R^2=95,69\%$):

$$Y_7 = 7,080 - 379,568 \cdot X_1 + 317,170 \cdot X_2 + 43,474 \cdot X_3 - 9,126 \cdot X_4,$$

где X_1 – ПДК с.с. оксида азота, X_2 – ПДК с.с. аммиака, X_3 – ПДК с.с. хлористого водорода, X_4 – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в данном уравнении равны $-268,154-412,307$; $287,152-372,115$; $40,246-44,381$; $8,045-10,475$ соответственно.

Комбинированное воздействие пыли неорганической ($F=15,36$, $p<0,01$), растворимых сульфатов ($F=18,93$, $n'=15$), оксида азота ($F=12,17$, $n'=15$) на 61,39% определяет частоту врожденных пороков развития мочевой системы. Уравнение регрессии для данного порока развития имеет следующий вид ($R^2=61,3\%$):

$$Y_8 = 1,219 - 4,119 \cdot X_1 - 45,597 \cdot X_2 + 33,912 \cdot X_3,$$

где X_1 – ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 – ПДК с.с. растворимых сульфатов, X_3 – ПДК с.с. оксида азота. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в вышеприведенной модели составляют: $-3,654-4,858$; $-43,204-48,698$; $30,152-37,247$ соответственно.

Распространенность врожденных пороков развития половой системы на 87,79% обусловлена сочетанным воздействием диоксида азота ($F=54,65$, $n'=14$), оксида азота ($F=14,44$, $n'=14$), аммиака ($F=35,87$, $n'=14$) и ацетона ($F=21,96$, $n'=14$). Уравнение множественной регрессии для данной врожденной аномалии ($R^2=87,79\%$):

$$Y_9 = -1,421 + 58,300 \cdot X_1 + 57,133 \cdot X_2 + 10,020 \cdot X_3 - 2,840 \cdot X_4,$$

где X_1 – ПДК с.с. диоксида азота, X_2 – ПДК с.с. оксида азота, X_3 – ПДК с.с. аммиака, X_4 – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в приведенной модели составляют $54,280-59,893$; $55,372-59,154$; $9,054-12,385$; $-1,946-3,548$ соответственно.

Частота множественных пороков развития на 64,11% детерминирована сочетанным воздействием пыли неорганической ($F=22,75$, $n'=15$) и оксида углерода ($F=6,07$, $n'=15$). Для прогнозирования множественных врожденных пороков получено следующее уравнение множественной регрессии ($R^2=64,11\%$):

$$Y_{10} = 8,016 - 22,814 \cdot X_1 + 1,056 \cdot X_2,$$

где X_1 – ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 – ПДК с.с. оксида углерода. Доверительные интервалы нестандартизованных коэффициентов в этой модели равны $-20,547-25,961$; $0,728-1,652$ соответственно.

Комбинированное воздействие оксида углерода ($F=42,30$, $n'=12$), оксида азота ($F=7,44$, $n'=12$), фенола ($F=42,77$, $n'=12$), ацетона ($F=114,43$, $n'=12$) на 71,20% определяет распространенность множественных врожденных пороков развития кожи. Уравнение регрессии для пороков кожи имеет вид ($R^2=71,20\%$):

$$Y_{11} = 5,391 + 0,975 \cdot X_1 - 216,107 \cdot X_2 - 1829,612 \cdot X_3 + 18,591 \cdot X_4,$$

где X_1 – ПДК с.с. оксида углерода, X_2 – ПДК с.с. оксида азота, X_3 – ПДК с.с. фенола, X_4 – ПДК с.с. аце-

тона. Нестандартизованные коэффициенты в данной модели имеют следующие доверительные интервалы: 0,758–1,827; –185,246– –258,115; –1624,157– –1973,308; 16,214–19,165 соответственно.

Частота множественных врожденных пороков развития в целом на 92,27% обусловлена комбинированным воздействием пыли неорганической ($F=82,10$, $n'=15$), оксида углерода ($F=71,33$, $n'=15$) и ацетона ($F=28,69$, $n'=15$). Для прогнозирования частоты множественных врожденных пороков в целом получено следующее уравнение регрессии ($R^2=92,27\%$):

$$Y_{12} = 29,746 + 168,945 \cdot X_1 - 1,064 \cdot X_2 - 62,343 \cdot X_3,$$

где X_1 – ПДК с.с. пыли неорганической, X_2 – ПДК с.с. оксида углерода, X_3 – ПДК с.с. ацетона. Нестандартизованные коэффициенты в данной модели имеют следующие доверительные интервалы: 152,436–172,347; –0,965– –1,478; –60,547– –66,284 соответственно.

Обсуждение

Влияние оксида углерода на возникновение множественных врожденных пороков развития установлено в ранее выполненных единичных исследованиях, согласно которым между содержанием в воздухе данного поллютанта и распространенностью врожденных пороков развития у детей до года имеется прямая сильная связь ($r=0,84$), а с концентрацией твердых взвешенных частиц коэффициент корреляции достигает 0,87 [10, 11]. Аналогичные результаты получены в Севастополе, где наиболее тесная корреляция врожденных пороков развития наблюдается с выбрасываемыми в атмосферу веществами в виде твердых суспендированных частиц ($r=0,86$) и диоксидом углерода ($r=0,69$) [12]. Обнаружено, что воздействие повышенных концентраций твердых частиц диаметром 10 мкм связано с множественными врожденными пороками развития сердца – относительный риск составляет 1,05 при 95%-м доверительном интервале 1,01–1,10 [13]. Умеренное увеличение риска врожденных пороков развития отмечается при воздействии твердых частиц диаметром 2,5 мкм [14]. Показано также влияние на частоту врожденных пороков развития среди детей загрязнения атмосферного воздуха диоксидом азота ($r=0,50$), взвешенными частицами ($r=0,45$), оксидом азота ($r=0,37$), аммиаком ($r=0,46$) и свинцом ($r=0,82$) [15, 16].

Выявлены сильные корреляции пороков ЦНС с сероводородом ($r=0,9$; $p<0,05$) в воздухе, медью в воде ($r=0,76$; $p<0,05$); пороков мочеполовой системы с формальдегидом ($r=0,76$; $p<0,05$); пороков сердечно-сосудистой системы с марганцем ($r=0,81$; $p<0,05$) и нефтепродуктами ($r=0,93$; $p<0,05$) в питьевой воде; хромосомной патологии с нитратами в почве $r=0,93$ при $p<0,05$ [11]. Среди поллютантов атмосферного воздуха формальдегид имеет высокую степень корреляции ($r=0,854$) с врожденными пороками развития [17]. На основе логистической регрес-

сии установлена статистически значимая положительная ассоциация между врожденными пороками развития ЦНС и черным дымом [18].

Для врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей характерно наибольшее количество значимых корреляций среди изученных 27 атмосферных загрязнителей [19]. Распространенность данного порока развития положительно коррелирует с выбросами в воздушный бассейн метана ($r=0,811$; $p=0,000008$), кислоты серной ($r=0,694$; $p=0,0005$), бензина ($r=0,696$; $p=0,0005$), сероводорода ($r=0,693$; $p=0,0005$), акролеина ($r=0,676$; $p=0,0008$), формальдегида ($r=0,636$; $p=0,002$), аммиака ($r=0,627$; $p=0,002$), водорода хлористого ($r=0,544$; $p=0,01$) и других загрязнителей [19].

В ряде других современных исследований показано воздействие загрязнения окружающей среды на беременных и риск врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у новорожденных [18, 20–23]. Распространенность врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы в городе Бриндизи (Италия) связана с влиянием диоксида серы (SO_2) и общего содержания взвешенных частиц [20]. Для SO_2 обнаружена статистически значимая ассоциация с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы, в том числе с дефектом артериального протока [18]. Воздействие твердых частиц и CO_2 менее 10 мкм связано с развитием врожденных пороков развития межжелудочковой перегородки [21]. Формирование последних также связано с воздействием окиси углерода, диоксида азота [22]. Установлены статистически значимые ассоциации диоксида азота, диоксида серы с повышенным риском врожденной коарктации аорты [24]. Отношение шансов для диоксида азота составляет 1,17, а для диоксида серы – 1,07 [24].

Прямая статистически значимая корреляция наблюдается между годовыми изменениями частоты врожденных пороков развития и предельно допустимой концентрации бензапирена в атмосфере ($r=0,59$; $p<0,5$) [3]. Однако в другом исследовании установлено, что частота врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы имеет статистически значимую связь с концентрациями в атмосферном воздухе диоксида азота ($r=0,82$), взвешенных частиц ($r=0,48$) и оксида азота ($r=0,58$) [15].

Другие современные исследователи анализировали влияние на частоту врожденных пороков развития не конкретных атмосферных загрязнителей, а суммарного загрязнения атмосферы в различных регионах [1, 2]. Увеличение распространенности врожденных пороков развития среди детей до 1 года коррелировало с повышением индекса опасности загрязнения атмосферного воздуха [23]. Установлена корреляция между частотой возникновения врожденных пороков развития и массой выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от предприятий

по добыче полезных ископаемых, в том числе топливно-энергетических ($r=0,89$; $p=0,0068$ и $r=0,964$; $p=0,00045$) [1]. Валовый объем выбросов загрязнителей в атмосферу имеет статистически значимые корреляции с частотой возникновения множественных врожденных пороков развития ($r=0,440$) [19].

На основе результатов исследования влияния загрязнения окружающей среды на распространенность врожденных пороков развития в Нижнем Новгороде разработаны математические модели, показывающие данную зависимость и позволяющие прогнозировать частоту врожденных пороков развития [10]. Расчетным путем установлено, что с повышением комплексной нагрузки на 1% частота врожденных пороков развития среди детей до 1 года увеличится на 1,71%, с повышением суммарного загрязнения атмосферного воздуха и почвы на 10% частота врожденных пороков развития увеличится на 7,1 и 4,8% соответственно [10]. В целом же прогностические модели при изучении врожденных пороков развития и атмосферных загрязнителей разрабатываются редко, что не позволяет медицинским учреждениям планировать упреждающие мероприятия.

Заключение

Антропогенные атмосферные поллютанты оказывают существенное влияние на распространен-

ность пороков развития среди новорожденных, что доказано многочисленными статистически значимыми и в ряде случаев сильными корреляциями. В наибольшей степени изученные загрязнители атмосферы влияют на частоту врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной и половой систем. Превышение среднесуточных предельно допустимых концентраций в атмосферном воздухе оксида углерода и аммиака наиболее негативно воздействует на уровень пороков развития в популяции новорожденных, что указывает на детерминирующее значение названных атмосферных поллютантов в возникновении практически всех нозологий врожденных пороков развития, за исключением пороков дыхательной систем и ЦНС. Посредством дисперсионного анализа установлена количественная степень комбинированного влияния различных поллютантов с дифференцированной оценкой воздействия каждого из них на частоту врожденных пороков в целом и изученных 11 нозологий пороков развития систем и органов. Разработан комплекс регрессионных моделей, обеспечивающих прогнозирование всех 11 нозологий и врожденных пороков развития в совокупности от приоритетных антропогенных атмосферных загрязнителей с требуемым для медицинских задач качеством.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бачина А.В., Коськина Е.В., Глебова Л.А., Попкова Л.В. Эколого-гигиенические аспекты формирования врожденных пороков развития в Кузбассе. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 1: 48–52. [Bachina A.V., Kos'kina E.V., Glebova L.A., Popkova L.V. Ecological and hygienic aspects of the formation of congenital malformations in the Kuzbass. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2015; 1: 48–52. (in Russ.)]
2. Сейдинов Ш.М., Ашурметов Р.И., Тогайбеков А.А., Раманова С.Т., Турманбаева А.А. Влияние экологической ситуации в туркестанском районе как фактора риска врожденных пороков развития. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015; 12(9): 1621–1624. [Sejdinov Sh.M., Ashurmetov R.I., Togajbekov A.A., Ramanova S.T., Termanbaeva A.A. Influence the environmental situation in the Turkestan area as a risk factor for congenital malformations. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy 2015; 12(9): 1621–1624. (in Russ.)]
3. Шабалдин А.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., Цепоккина А.В., Счастливцев Е.Л., Потанов В.П. Сравнительная характеристика встречаемости различных врожденных пороков развития плода с позиции оценки экологической опасности в крупном промышленном центре. Мать и дитя в Кузбассе 2014; 4: 19–24. [Shabaldin A.V., Glebova L.A., Bachina A.V., Tsepokina A.V., Schastlivtsev E.L., Potapov V.P. Comparative characteristics of the occurrence of various congenital malformations of the fetus from the position of environmental hazard assessment in a large industrial center. Mat' i ditya v Kuzbasse 2014; 4: 19–24. (in Russ.)]
4. Bittencourt F.V., Marghoob A.A., Kopf A.W. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. Pediatrics 2000; 106(4): 736–741. DOI: 10.1542/peds.106.4.736
5. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень №370, январь 2014. [World Health Organization. Newsletter No. 370, January 2014 (in Russ.)] <https://www.who.int/bulletin/volumes/92/1/ru/>
6. Castillo-Cadena J., Mejia-Sanchez F., López-Arriaga J.A. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. Environ Sci Pollut Res Int 2017; 24(8): 7662–7667. DOI: 10.1007/s11356-017-8429-3
7. Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Юров Ю.Б., Зеленова М.А., Кешишян Е.С., Воинова В.Ю. и др. Молекулярно-цитогенетическое исследование детей, родившихся недоношенными: выявление геномных аномалий. Научные результаты биомедицинских исследований 2019; 5(1): 25–51. [Vorsanova S.G., Kurinna O.S., Yurov Yu.B., Zelenova M.A., Keshishyan E.S., Voynova V.Yu., et al. Molecular cytogenetic study of preterm infants: genomic anomalies detection. Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy (Research Results in Biomedicine) 2019; 5(1): 25–51. (in Russ.)] DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-3
8. Pfeifer U., Gubler D., Bergstraesser E., Bassler D. Congenital malformations, palliative care and postnatal redirection to more intensive treatment – a review at a Swiss tertiary center. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31(9): 1182–1187. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311317
9. Farhi A., Boyko V., Almagor J., Benenson I., Segre E., Rudich Y. et al. The possible association between exposure to air pollution and the risk for congenital malformations. Environ Res 2014; 135: 173–180. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.024
10. Тихомирова Н.А. Изучение врожденных пороков развития в рамках социально-гигиенического мониторинга в крупном промышленном регионе. Здоровье населения и среда обитания 2008; 6: 5–7. [Tihomirova N.A.

- Study of congenital malformations in the framework of social and hygienic monitoring in a large industrial region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 2008; 6: 5–7. (in Russ.)]
11. Черняева Т.К., Тихомирова Н.А. Влияние химического загрязнения окружающей среды на риск развития врожденных аномалий. *Медицинский альманах* 2009; 2: 176–177. [Chernyaeva T.K., Tihomirova N.A. The influence of chemical pollution on the risk of congenital anomalies. *Meditinskii al'manakh* 2009; 2: 176–177. (in Russ.)]
 12. Ничкова Л.А., Добровольская Е.В., Никитин А.А. Оценка влияния выбросов промышленных предприятий Севастополя на заболеваемость детского населения. *Вісник СевНТУ* 2012; 132: 165–168. [Nichkova L.A., Dobrovol'skaya E.V., Nikitin A.A. Assessment of the impact of emissions from industrial enterprises of Sevastopol on the morbidity of the child population. *Visnik SevNTU* 2012; 132: 165–168. (in Russ.)]
 13. Agay-Shay K., Friger M., Linn S., Peled A., Amitai Y., Peretz C. Air pollution and congenital heart defects. *Environ Res* 2013; 124: 28–34. DOI: 10.1016/j.envres.2013.03.005
 14. Ren S., Haynes E., Hall E., Hossain M., Chen A., Muglia L., et al Periconception Exposure to Air Pollution and Risk of Congenital Malformations. *J Pediatr* 2018; 193: 76–84. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.076
 15. Мячина О.В., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Пичужкина Н.М. Исследование взаимосвязи между заболеваемостью детей и содержанием загрязняющих веществ в атмосферном воздухе (по данным ежедневных наблюдений в течение года). *Фундаментальные исследования* 2013; 9–6: 1087–1093. [Myachina O.V., Zujkova A.A., Pashkov A.N., Pichuzhkina N.M. Study of the relationship between the incidence of children and the content of pollutants in the air (according to daily observations during the year). *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 9–6: 1087–1093. (in Russ.)]
 16. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. качество атмосферного воздуха и здоровье детского населения города Тулы. *Здоровье населения и среда обитания* 2013; 8(245): 29–31. [Grigor'ev Yu.I., Lyapina N.V. Air quality and health of the children's population of the city of Tula. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 2013; 8(245): S. 29–31. (in Russ.)]
 17. Черных А.М., Селютина М.Ю., Горяинова И.Л. Мониторинг врожденных пороков развития у детей в Курской области. *Гигиена и санитария* 2012; 5: 54–55. [Chernyh A.M., Selyutina M.Yu., Goryainova I.L. Monitoring of congenital malformations in children in Kursk region. *Gigiena i sanitariya* 2012; 5: 54–55. (in Russ.)]
 18. Rankin J., Chadwick T., Natarajan M., Howel D., Pearce M.S., Pless-Mulloli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res* 2009; 109(2): 181–187. DOI: 10.1016/j.envres.2008.11.007
 19. Тверская А.В., Верзилина И.Н. Изучение влияния атмосферных поллютантов на заболеваемость новорожденных врожденными аномалиями развития в Белгородской области. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация* 2018; 41(2): 297–304. [Tverskaya A.V., Verzhilina I.N. To study the influence of atmospheric pollutants on the morbidity of newborns with congenital malformations in the Belgorod region. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmaciya* 2018; 41(2): 297–304. (in Russ.)]
 20. Gianicolo E.A., Mangia C., Cervino M., Bruni A., Grazia Andreassi M., Giuseppe Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area – a case-control study in Brindisi (southern Italy). *Environ Res* 2014; 128: 9–14. DOI: 10.1016/j.envres.2013.11.002
 21. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L., Hammond S.K., Yang W., Lurmann F. et al Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27(4): 329–339. DOI: 10.1111/ppe.12055
 22. Ritz B., Yu F., Fruin S. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002; 155(1): 17–25. DOI: 10.1093/aje/155.1.17
 23. Алишбаев К.С. Гигиеническая оценка состояния здоровья населения г. Туркестана. *Хабаршы МКТУ им. Х.А. Ясави* 2010; 6(72): 213–216. [Alshinbaev K.S. Hygienic assessment of the health of the population of Turkestan. *Habarshy MKTU im. Yasavi* 2010; 6(72): 213–216. (in Russ.)]
 24. Vrijheid M., Martinez D., Manzanares S., Dadvand P., Schembri A., Rankin J. et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011; 119(5): 598–606. DOI: 10.1289/ehp.1002946

Поступила: 25.04.20

Received on: 2020.04.25

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.

Диагностическое значение экспрессии коллагена IV типа в почечных клубочках при синдроме Альпорта

М.Е. Аксенова¹, П.Э. Повилайтите², Н.Е. Конькова¹, В.В. Длин¹

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

²Ростовское областное патологоанатомическое бюро, Ростов-на-Дону, Россия

Diagnostic Value of Type IV Collagen Expression in Renal Glomeruli at Alport's Syndrome

M.E. Aksenova¹, P.E. Povilaitite², N.E. Konkova¹, V.V. Dlin¹

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

²Rostov Region Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia

Синдром Альпорта — наследственное мультисистемное заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующей нефропатии. Ранняя диагностика и последующее назначение нефропротективной терапии значительно улучшает нефрологический прогноз.

Цель исследования. Определить значение иммуногистохимического метода для диагностики синдрома Альпорта.

Материал и методы. Обобщены клинико-лабораторные и морфологические данные 35 пациентов с подозрением на синдром Альпорта (возраст 13 [11; 16] лет; 18 мальчиков и 17 девочек), обследованных в отделе нефрологии в 2013–2019 гг. Исследование почечной ткани включало световую, иммунофлюоресцентную, электронную микроскопию биоптата почки, определение экспрессии цепей $\alpha 1$, $\alpha 3$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа в почечных клубочках иммуногистохимическим методом; генетическое обследование было проведено 26 пациентам. Дети были разделены на группы в зависимости от гломерулярной экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа: норма (1-я группа, $n=18$), снижена (2-я группа, $n=4$), отрицательная (3-я группа, $n=13$). Результаты. Нарушение экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа было выявлено у $\frac{1}{4}$ ($q=0,78$) пациентов с генетически подтвержденным синдромом Альпорта и практически у всех детей с X-сцепленным вариантом заболевания ($q=0,94$).

Результаты. На основе генетического анализа синдром Альпорта подтвержден у $\frac{1}{4}$ детей 1-й группы (дети с гетерозиготными вариантами генов *COL4A3*, *COL4A5*) и у всех детей 2-й и 3-й групп (варианты *COL4A5*). Чувствительность/специфичность иммуногистохимического исследования для диагностики синдрома Альпорта составила 78%/100%, электронной микроскопии — 93%/87%. Прогностическая значимость положительного/отрицательного результата иммуногистохимического исследования составила 100%/66%, электронной микроскопии — 95%/88% по сравнению с 100%/88% при сочетанном использовании двух методов.

Заключение. Определение экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках почек имеет самостоятельное диагностическое значение, однако уступает электронной микроскопии при гетерозиготных вариантах синдрома Альпорта. Высокая специфичность иммуногистохимического метода позволяет подтвердить синдром Альпорта в случае изменения экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках почек.

Ключевые слова: дети, патология почек, синдром Альпорта, цепь $\alpha 5$ коллагена IV типа, базальные мембраны клубочков почек, иммуногистохимическое исследование, иммунофлюоресценция.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Повилайтите П.Э., Конькова Н.Е., Длин В.В. Диагностическое значение экспрессии коллагена IV типа в почечных клубочках при синдроме Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(6): 42–49. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–42–49

The Alport's syndrome is the hereditary multisystem disease characterized by the development of the progressive nephropathy. The early diagnosis and subsequent prescription of nephroprotective therapy improves significantly the nephrological prognosis.

Purpose of the Study. Determine the value of the immunohistochemical method for the Alport's syndrome diagnosis.

Material and methods. The clinical, laboratory and morphological data of 35 patients with suspected Alport's syndrome (13 years of age [11; 16]; 18 boys and 17 girls) examined in the Nephrology Department in 2013–2019 were summarized. The study of the renal tissue included the light, immunofluorescence, electron microscopy of the kidney biopsy sample, determination of the expression of $\alpha 1$, $\alpha 3$ and $\alpha 5$ chains of type IV collagen in the renal glomeruli using the immunohistochemical method; the genetic testing was carried out for 26 patients. The children were divided into groups depending on the glomerular expression of $\alpha 5$ chain of type IV collagen: normal (group 1, $n=18$), decreased (group 2, $n=4$), negative (group 3, $n=13$). Results are as the following: The disorder of the expression of $\alpha 5$ chain was detected in $\frac{1}{4}$ ($q = 0.78$) patients with genetically confirmed Alport's syndrome and in almost all children with the X-linked variant of the disease ($q = 0.94$).

Results. Based on the genetic testing, the Alport's syndrome was confirmed in $\frac{1}{4}$ of the children of the 1st group (the children with the heterozygous variants of *COL4A3*, *COL4A5* genes) and in all children of the 2nd and 3rd groups (*COL4A5* variants). The sensitivity/specificity of the immunohistochemical study for the Alport's syndrome diagnosis was 78% /100%, that of the electron microscopy — 93% /87%. The predictive value of the positive/negative result of the immunohistochemical study was 100% /66%, that of the electron microscopy — 95% / 88% compared with 100% / 88% with the combine use of two methods.

Conclusion. The determination of the expression of $\alpha 5$ chain of type IV collagen in the renal glomeruli has the independent diagnostic value, but it is inferior to the electron microscopy in the heterozygous variants of the Alport's syndrome. The high specificity of the immunohistochemical method makes it possible to confirm the Alport's syndrome in the case of the change in the expression of $\alpha 5$ chain of type IV collagen in the renal glomeruli.

Key words: children, renal pathology, Alport's syndrome, $\alpha 5$ chain of type IV collagen, glomerular basement membranes, immunohistochemical study, immunofluorescence.

For citation: Aksenova M.E., Povilaitite P.E., Konkova N.E., Dlin V.V. Diagnostic value of glomerular type IV collagen expression in Alport syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(6): 42–49 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–42–49

Синдром Альпорта — наследственное заболевание, обусловленное мутацией генов цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа, характеризующееся развитием прогрессирующей нефропатии вследствие нарушения структуры базальной мембраны клубочков почки. Ранняя диагностика заболевания и последующая нефропротективная терапия позволяют значительно улучшить нефрологический прогноз [1]. Оптимальным методом диагностики синдрома Альпорта в настоящее время является молекулярно-генетическое исследование, которое не имеет возрастных ограничений, позволяет подтвердить диагноз, прогнозировать темпы прогрессирования нефропатии в зависимости от характера мутации, а также провести каскадное обследование членов семьи и семейное медико-генетическое консультирование [2]. Отсутствие общедоступного генетического обследования пациентов с синдромом Альпорта, а также возможность наличия сочетанной патологии (включая иммунокомплексный гломерулонефрит) обуславливает сохраняющуюся актуальность диагностики путем морфологического исследования почечной ткани с включением электронной микроскопии и иммуногистохимического метода.

У пациентов с синдромом Альпорта отсутствуют специфические морфологические изменения почечной ткани по данным световой микроскопии, при микроультраструктурном исследовании базальной мембраны клубочков почки могут определяться тонкие базальные мембраны с сохранной структурой на ранних стадиях нефропатии, очаговое/диффузное утолщение и расслоение базальной мембраны на поздних стадиях заболевания [3]. Альпортоподобные изменения базальных мембран почечных клубочков в сочетании со сходным фенотипом описаны у пациентов с вариантами в генах *MUN-9* [4] и *PAX-2* [5], а также у пациентов с нефротическим синдромом, ассоциированным с мутациями генов *NPHS2* [6] и *MYOIE* [7]. Поэтому определение экспрессии цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа иммуногистохимическим методом имеет дополнительное

диагностическое значение при подозрении на синдром Альпорта. Метод основан на том, что при нарушении синтеза цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа, образующих гетеротримеры, как при X-сцепленном (у мужчин), так и при аутосомном варианте наследования синдрома Альпорта (обусловлены мутациями в генах *COL4A5*, *COL4A3*, *COL4A4* соответственно) интенсивность окраски цепей $\alpha 3$ и $\alpha 5$ в базальной мембране клубочков почки будет снижена или отрицательная [8]. Женщины с X-сцепленным синдромом Альпорта часто имеют мозаичное распределение гетеротримеров коллагена IV типа в клубочках почки. Было показано также, что уровень экспрессии цепей коллагена IV типа определяет выраженность изменений базальной мембраны клубочков почки и нефрологический прогноз пациентов с синдромом Альпорта [9–11]. Несмотря на очевидное патогенетическое обоснование, значение иммуногистохимического метода для диагностики синдрома Альпорта остается неясным: существуют противоречивые данные о корреляции степени экспрессии цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ с выраженностью изменений базальной мембраны клубочков почки, а также с прогнозом у пациентов [9–11].

Цель исследования: установить значение уровня экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки для диагностики синдрома Альпорта и определить ее связь с выраженностью изменений базальных мембран почечных клубочков у пациентов с этим заболеванием.

Характеристика детей и методы исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены 35 детей с подозрением на синдром Альпорта, обследованные в отделении наследственных и приобретенных болезней почек имени проф. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в период с 2013 по 2019 г.

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало уточнение семейного анамнеза, выявление нейросенсорной тугоухости, артериальной гипертензии по уровню разового и амбулаторного измерения артериального давления (критерий артериальной гипертензии: уровень систолического и/или диастолического артериального давления $\geq 95\%$ нормального распределения в зависимости от пола, возраста и роста ребенка), протеинурии/протеинурии нефротического уровня (белок мочи $>100/960$ мг/м²/сут) и определение расчетной скорости клубочковой фильтрации по Шварцу (рСКФ, мл/мин/1,73 м²) [12]. Всем детям при наличии информированного согласия законного представителя проводилось морфологическое исследование почечной ткани, включая электронную микроскопию и иммуногистохимический анализ экспрессии цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа.

Исследование нефробиоптата осуществлялось следующими методами: световая (окраски гемато-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек, врач-нефролог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3699-1884 e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Конькова Наталья Евгеньевна — к.м.н., зав. отделением нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3182-5892

Длин Владимир Викторович — д.м.н., и.о. дир., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-7748 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Повилайте Патриция Эдмундовна — д.м.н., дир. Ростовского областного патологоанатомического бюро, ORCID: 0000-0002-0934-0349 344015 Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170 А

ксилином и эозином, ШИК-реакция, трихром по Масону) и иммунофлюоресцентная (с применением антисывороток против IgG, IgM, IgA и комплемента) микроскопия (проводились в патолого-анатомическом отделении ГКБ № 52 Москвы), электронномикроскопическое и иммуногистохимическое исследования почечной ткани (Ростовское областное патологоанатомическое бюро, Ростов-на-Дону). Для световой микроскопии фиксация нефро-биоптата в растворе нейтрального 10% формалина на фосфатном буфере осуществлялась на месте его получения, в последующем ткань почки фиксировали в парафине. Для иммунофлюоресцентного анализа были использованы криостатные срезы почечной ткани, обработанные прямым и непрямым методом Кунса с применением антисывороток. Для электронной микроскопии ткань почки фиксировали в 2,4% растворе глутарового альдегида с дофиксацией в 1% растворе тетраоксида осмия, обезвоживали и заключали в эпон. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме 1KB-111, контрастировали уранилацетатом и солями свинца и исследовали в электронном микроскопе УЕМ-100В («ЛОМО», Россия). Толщина базальной мембраны клубочков почки определяли исходя из среднего значения из 30 измерений; критерием тонких базальных мембран служила толщина базальной мембраны менее 200 нм [13]. Среднее количество клубочков почки для ультраструктурного анализа составило 2 (от 1 до 5). Были выделены 3 типа изменений базальной мембраны клубочков почки по данным электронной микроскопии (рис. 1): нормальная толщина/структура, изменение толщины (тонкая или с участками утолщения базальная мембрана клубочков почки) с сохраненной структурой, диффузно утолщенная с нарушением структуры.

Качественное определение уровня экспрессии цепей $\alpha 1$, $\alpha 3$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках и канальцах почек проводили методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител; экспрессия цепи $\alpha 1$ служила внутренним контролем и была нормальной у всех пациентов;

в качестве внешнего контроля использовали нефро-биоптаты пациентов с негломерулярными болезнями почек. В зависимости от уровня и характера распределения цепей $\alpha 3$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки были выделены варианты экспрессии (рис. 2): 1-й — нормальная (соответствующая контролю), 2-й — очаговая (сниженная) и 3-й — отрицательная экспрессия цепей коллагена.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS) было проведено у 16 пациентов (к.б.н. Л.И. Шагам, научно-исследовательская лаборатория общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева). В 7 случаях использовалась таргетная панель генов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, включающая секвенирование экзонов и смежных 5-нуклеотидных участков интронов генов с суммарным размером праймеров 16 615 п.н., суммарным покрытием 96%, средним покрытием целевых фрагментов более 350х. У 3 детей было проведено клиническое секвенирование экзона: анализ ДНК методом парно-концевого прочтения (2×151 п.о.), среднее покрытие не менее 70–100х. Данные секвенирования анализировали с использованием автоматического алгоритма, с применением методов прогнозирования патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRP) и расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PlastCons); выявленный генотип подтверждался методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Экспрессия цепей $\alpha 3$ и $\alpha 5$ коллагена IV типа в большинстве случаев (частота, $q=0,89$) была одинаковой, отличия касались 4 девочек: $\alpha 3$ норма/ $\alpha 5$ снижена ($n=2$), $\alpha 3$ снижена/ $\alpha 5$ негативна ($n=2$); среди пациентов с генетически подтвержденным синдромом Альпорта уровень экспрессии цепей $\alpha 3$ и $\alpha 5$ полностью совпадал. Поэтому группы пациентов были сформированы с учетом характера свечения цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки: 1-я группа ($n=18$) — пациенты с нормальной (соответствующей контролю), 2-я группа ($n=4$) — дети с очаговой

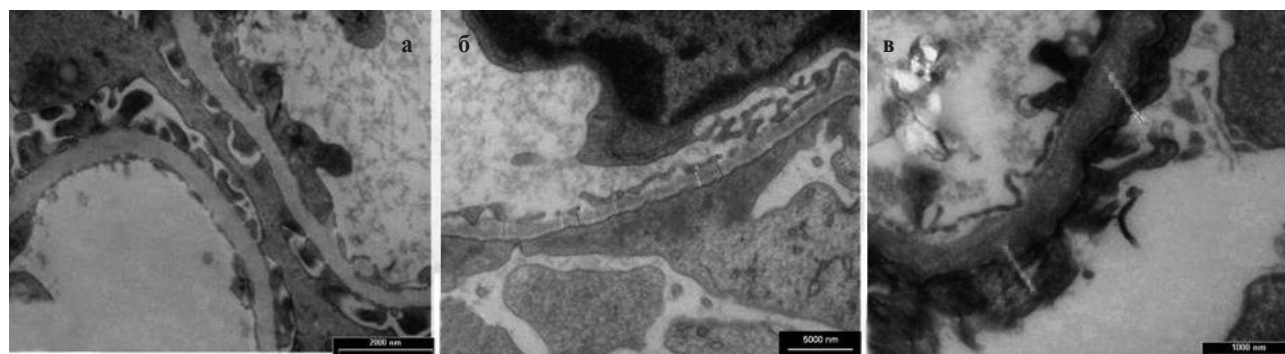


Рис. 1. Электронная микроскопия клубочков почек, вид базальной мембраны клубочков: норма (а), тонкая с сохраненной структурой (б), диффузное утолщение, расслоение (в).

Fig. 1. Electron microscopy appearance of glomerular basement membrane: normal (a), thin with normal structure (b), thickening splitting (v).

(сниженной) и 3-я группа ($n=13$) — пациенты с отрицательной экспрессией цепи $\alpha 5$.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от характера распределения признаков, определяемого по критерию Колмогорова—Смирнова. Количественные показатели при нормальном распределении представлены как средние значения и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального, — как медиана и квартильный размах (Me [Q1; Q3]); качественные показатели выражены в абсолютных значениях (n) и долях (q). Для сравнения групп в зависимости от характера распределения применяли парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. С целью выявления зависимости признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент детерминации (r^2). С целью сравнения групп по распространенности исхода вычислялось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Для определения диагностической значимости метода диагностики вычисляли его чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов. За критический уровень достоверности различий был принят $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты ($n=35$, возраст 13 [11; 16] лет; 18 мальчиков и 17 девочек), включенные в исследование, имели торпидную гематурию разной степени выраженности, которая сочеталась с минимальной протеинурией у 8 детей ($q=0,23$), с протеинурией субнефротического уровня у 2 ($q=0,06$), сопровождала нефротический синдром/протеинурию нефротического уровня у 7 пациентов ($q=0,2$). В половине случаев гематурия имела семейный характер ($q=0,52$).

Группы с разным уровнем экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа не различались между собой по возрасту и полу; нейросенсорная тугоухость чаще диагностировали у детей 3-й группы, артериальную гипертензию и снижение рСКФ — у пациентов 1-й и 3-й групп (табл. 1).

На основе результатов морфологического обследования у пациентов 1-й группы были диагностированы IgA-нефропатия ($n=8$), включая 1 пациента с гетерозиготным вариантом в гене *COL4A3*, и фокально-сегментарный гломерулосклероз ($n=5$) (табл. 2). В первом случае основным клиническим проявлением заболевания была гематурия в сочетании с протеинурией, во втором — стероидорезистентный нефротический синдром ($n=3$), протеинурия нефротического и субнефротического уровня ($n=2$). Большинство пациентов 1-й группы имели сохранную базальную мембрану клубочков почки, при этом ни у одного из генетически обследованных детей с сохранной базальной мембраной, включая 2 детей с семейной гематурией, не было выявлено вариантов в генах коллагена IV типа (табл. 3). В то же время 3 из 5 детей этой группы с истончением/утолщением базальной мембраны клубочков почки по данным электронной микроскопии имели патогенные варианты в гене *COL4A3*; у 2 пациентов с нарушением структуры базальной мембраны были выявлены патогенные мутации генов *COL4A5* и *NPHS2*.

У всех детей 2-й группы отмечались изменения базальной мембраны клубочков почки разной степени выраженности. Все пациенты 3-й группы в отсутствие экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа имели типичные для синдрома Альпорта утолщение и расслоение базальной мембраны клубочков почки. Генетическое обследование 14 детей во 2-й и 3-й группах выявило патогенные варианты в гене *COL4A5*.

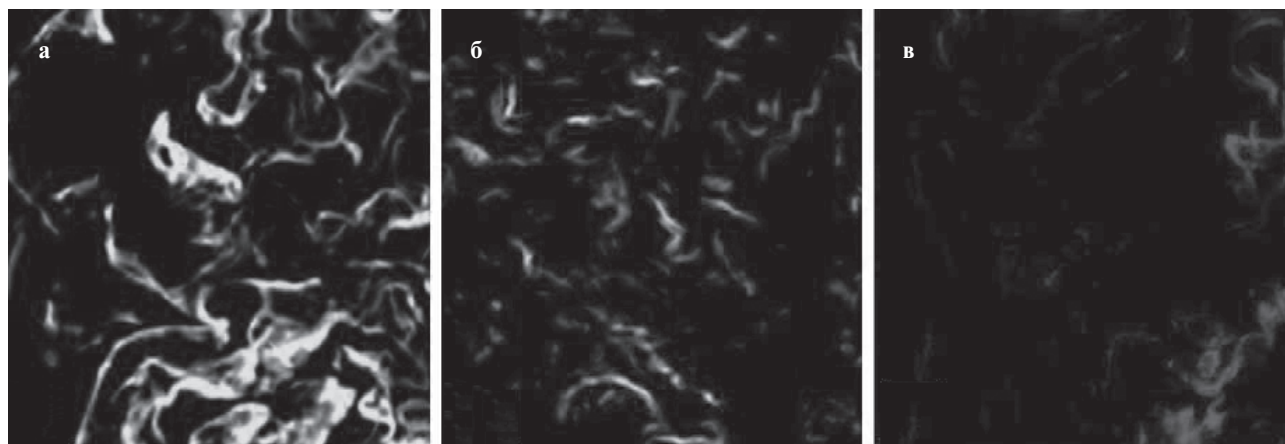


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование базальной мембраны клубочков почек, окраска цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа: норма (а), снижена, очаговая (б), отрицательная (в).

Fig. 2. Immunohistochemistry of glomerular basement membrane, staining for $\alpha 5$ chain of type IV collagen: normal (a), segmental/decreased (б), negative (в).

Таким образом, в большинстве случаев у пациентов с генетически-подтвержденным синдромом Альпорта ($n=14$, $q=0,78$) было выявлено нарушение экспрессии $\alpha 5$ цепи коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки. Уровень экспрессии, соответствующий контролю, отмечался у детей

с гетерозиготными вариантами генов *COL4A3* и *COL4A5*, включая 1 пациента с наслоением IgA-нефропатии. В случае X-сцепленного наследования иммуногистохимический метод позволял диагностировать заболевание у большинства девочек ($n=7$, $q=0,88$) и у всех мальчиков. У всех пациентов с дру-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика групп на момент проведения биопсии почки

Table 1. Clinical-laboratory data of groups at the moment of renal biopsy

Клинико-лабораторные признаки	1-я группа ($n=18$)	2-я группа ($n=4$)	3-я группа ($n=13$)	p
Возраст, годы ($M \pm m$)	12,2 \pm 5,1	11,5 \pm 1,9	13,1 \pm 2,2	
Мальчики, q	0,44	0,25	0,61	
Типичный для синдрома Альпорта семейный анамнез, q	0,39	1	0,54	$p_{1-2}=0,032$ $p_{2-3}=0,045$
Нейросенсорная тугоухость, q	0,06	0	0,31	$p_{2-3}=0,048$
Артериальная гипертензия, q	0,28	0	0,31	$p_{1-2}=0,045$ $p_{2-3}=0,048$
Протеинурия/нефротического уровня, q	0,56/0,28	0,25/0,25	0,46/0,23	
Протеинурия, мг/м ² /сут Me [Q1; Q3]	119 [18; 732]	40 [28; 233]	87 [19; 431]	
рСКФ <90 мл/1,73 м ² /мин, q	0,22	0	0,38	$p_{1-2}=0,048$ $p_{2-3}=0,039$
рСКФ, мл/1,73 м ² /мин ($M \pm m$)	103 \pm 15	102 \pm 3	102 \pm 22	

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Морфологическая характеристика групп пациентов

Table 2. Results of morphological study of patients in different groups

Морфологические изменения	1-я группа ($n=18$)	2-я группа ($n=4$)	3-я группа ($n=13$)	p
IgA-свечение положительное, q	0,44	0	0	$p_{1-3}=0,032$
Фокальный глобальный/сегментарный гломерулосклероз, q	0,39	0,25	0,54	
Базальные мембраны клубочков*: не изменены, q	0,61	0	0	$p_{1-2}=0,038$ $p_{1-3}=0,035$
тонкие/очагово утолщены, структура сохранна, q	0,28	0,25	0	$p_{1-3}=0,048$
утолщены, структура нарушена, q	0,11	0,75	1	$p_{1-2}=0,047$ $p_{1-3}=0,002$

Примечание. * — по данным электронной микроскопии.

Таблица 3. Диагноз пациентов с учетом результатов генетического обследования

Table 3. Diagnosis of patients considering genetic testing results

Базальная мембрана клубочков почки	Экспрессия цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа		
	норма ($n=12$)	снижена ($n=4$)	отсутствует ($n=10$)
Нормальная ($n=7$)	IgA-нефропатия, 3 м/1 д ФСГС, 3 м		
Тонкая/утолщена, структура не изменена ($n=4$)	IgA-нефропатия + АД-СА: <i>COL4A3</i> , миссенс, 1 м; АД-СА: <i>COL4A3</i> , миссенс, 2 д X-CA: <i>COL4A5</i> , миссенс, 1 д		
Утолщена, расслоена ($n=15$)	X-CA: <i>COL4A5</i> , миссенс, 1 д; ФСГС, <i>NPHS2</i> +, 1 д	X-CA: <i>COL4A5</i> , сдвиг рамки считывания, 1 м; <i>COL4A5</i> , миссенс, 2 д	X-CA: <i>COL4A5</i> , делеция, 1 м; <i>COL4A5</i> , миссенс, 6 м/3 д

Примечание. ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; X-CA — X-сцепленный синдром Альпорта; АД-СА — аутодоминантный синдром Альпорта; м — мальчики; д — девочки.

гой патологией клубочков почки отмечалась сохранная экспрессия цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки.

Патология базальной мембраны клубочков почки у детей с синдромом Альпорта проявлялась в виде изменения ее толщины — у пациентов с гетерозиготными мутациями генов *COL4A3* и *COL4A5* ($n=4$, $q=0,22$) или типичных ультраструктурных изменений, выявляемых с одинаковой частотой у девочек и мальчиков ($q=0,86$ по сравнению с $q=1$). Выраженность изменений базальной мембраны клубочков почки была связана с уровнем экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа ($r=-0,79$, $p=0,001$; $r^2=0,503$).

Выявление нарушения экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках почки значительно увеличивало шансы наличия синдрома Альпорта у детей: ОШ $28 \pm 1,2$ (95% доверительный интервал — ДИ 2,65–295; $p<0,05$), в то время как ее нормальный уровень экспрессии в базальной мембране клубочков почки уменьшал вероятность синдрома Альпорта в 10 раз: ОШ $10,66 \pm 0,66$ (95% ДИ 1,53–74; $p<0,05$). Однако наличие типичных изменений базальной мембраны по данным электронной микроскопии имело более высокое диагностическое значение: ОШ $126 \pm 1,48$ (95% ДИ 6,89–230; $p<0,05$). Кроме того, отсутствие изменений толщины и структуры базальной мембраны клубочков почки снижало вероятность наличия синдрома Альпорта в 100 раз: ОШ $105 \pm 1,48$ (95% ДИ 5,7–1934; $p<0,05$). Несмотря на более низкую, чем у электронной микроскопии (ЭМ), чувствительность (Se), иммуногистохимический метод (ИГХ) обладает высокой специфичностью (Sp) для диагностики синдрома Альпорта: $Se_{ИГХ} = 78\%$ по сравнению с $Se_{ЭМ} = 93\%$, $Sp_{ИГХ} = 100\%$ по сравнению с $Sp_{ЭМ} = 87\%$. В нашем случае сочетанное использование электронной микроскопии и иммуногистохимического метода не повышало чувствительность диагностики ($Se_{ИГХ+ЭМ} = 93\%$). Прогностическая значимость положительного результата электронной микроскопии была выше, чем у иммуногистохимического метода ($PPV_{ЭМ} = 95\%$ по сравнению с $PPV_{ИГХ} = 100\%$), но прогностическая значимость отрицательного результата была значительно ниже ($NPV_{ЭМ} = 88\%$ по сравнению с $NPV_{ИГХ} = 66\%$). Сочетанное применение методов повышает прогностическую значимость их положительного/отрицательного результата ($PPV_{ИГХ+ЭМ} = 100\%$, $NPV_{ИГХ+ЭМ} = 88\%$) для диагностики заболевания.

Таким образом, выраженность изменений базальной мембраны клубочков почки зависит от уровня экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в этих клубочках. Определение уровня экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа обладает более низкой чувствительностью, но высокой специфичностью для диагностики синдрома Альпорта по сравнению с электронной микроскопией клубочков почки. Сочетанное исполь-

зование иммуногистохимического метода и электронной микроскопии повышает качество диагностики синдрома Альпорта.

Обсуждение

Для определения роли иммуногистохимического метода в диагностике синдрома Альпорта в настоящее исследование были включены пациенты с подозрением на синдром Альпорта, у большинства из которых ($n=26$, $q=0,74$) имелись результаты генетического обследования. Сохранная экспрессия цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки была выявлена у всех пациентов, не имевших варианты в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, включая ребенка с патогенным вариантом *NPHS2* и типичными для синдрома Альпорта изменениями базальной мембраны. Согласно полученным данным альпортподобные изменения базальной мембраны клубочков почки могут иметь пациенты с патогенными вариантами в гене подоцина. В то же время нормальная экспрессия цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа ожидаема у 30% пациентов с синдромом Альпорта даже при наличии изменений в базальной мембране клубочков почки и гетерозиготных вариантов в генах *COL4A3* и *COL4A5* [9, 12]. Это обуславливает ограничение диагностического значения иммуногистохимического метода при синдроме Альпорта. Повысить качество диагностики позволяет электронная микроскопия, при использовании которой отсутствие изменений базальной мембраны клубочков почки выявляется только у 12% пациентов с синдромом Альпорта.

Нарушение экспрессии цепи $\alpha 5$ имелось более чем у $\frac{3}{4}$ ($n=14$, $q=0,79$) пациентов с генетически подтвержденным синдромом Альпорта и практически у всех детей с X-сцепленным вариантом заболевания ($n=14$, $q=0,93$). Это согласуется с данными литературы: изменение экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки определяется у 60–90% детей с X-сцепленным синдромом Альпорта [9–11, 14].

Нарушение экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена в базальной мембране клубочков почки обнаружено у всех мальчиков с патогенными вариантами в гене *COL4A5*, в том числе с миссенс-мутациями. Неожиданным было выявление сниженной экспрессии цепи $\alpha 5$, а не ее полное отсутствие у мальчика с мутацией сдвига рамки считывания и полное отсутствие цепи $\alpha 5$ у девочек с миссенс-мутациями. Согласно данным литературы корреляция между характером мутаций *COL4A5* и степенью синтеза цепей коллагена неполная: в редких случаях truncation-мутаций, определяющих преждевременное прекращение синтеза белка, может выявляться цепь $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки, тогда как при миссенс-мутациях цепь $\alpha 5$ клубочков почки иногда полностью отсутствует [9, 11, 15, 16]. В первом случае это может быть

связано с выпадением экзона, кратного триплету нуклеотидных оснований или соматическим мозаицизмом [16–18], во втором – с нарушением синтеза/выхода гетеротримера коллагена IV типа из подоцитов [19]. У девочек синтез цепи $\alpha 5$ коллагена имеет мозаичный характер, определяемый случайной лайонизацией одной из X-хромосом [20]. У обследованных нами пациенток могла наблюдаться неслучайная X-инактивация, при которой в большинстве клеток активна хромосома X, несущая патогенный вариант в гене *COL4A5*, или в материал для исследования могли попасть клубочки почки с нарушенным синтезом коллагена.

Интересной находкой стало наличие сочетания IgA-нефропатии и синдрома Альпорта у одного ребенка. Вероятно, сочетанная патология не редкость: исследование группы из Колумбийского университета показало, что в 9 из 46 семей с IgA-нефропатией была выявлена сегрегация патогенных и возможно патогенных вариантов генов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* [21].

На результаты нашего исследования могли повлиять как малочисленность выборки больных, так и критерии отбора детей для проведения биопсии почки, что обусловило отсутствие/малое количество пациентов с ранними стадиями заболевания, при которых иммуногистохимическое исследование может иметь большее значение для диагностики син-

дрома Альпорта: медиана возраста в когорте обследованных нами пациентов составила 13 лет, признаки прогрессирования нефропатии в виде протеинурии, снижения рСКФ имелись у более 50% пациентов ($q=0,61$), изменения базальной мембраны клубочков почки разной степени выраженности отмечались у всех детей. Кроме того, иммуногистохимический метод может иметь значение в случаях синдрома Альпорта, ассоциированного с мутациями *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, не выявляемыми при таргетном/экзомном секвенировании (например, крупные делеции): в нашей выборке не было пациентов с нарушением экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в базальной мембране клубочков почки при отрицательном результате генетического обследования.

Заключение

Таким образом, показано, что степень изменения базальной мембраны клубочков почки зависит от уровня экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках почки. Определение экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках почки имеет самостоятельное диагностическое значение, однако уступает данным электронной микроскопии при гетерозиготных вариантах синдрома Альпорта. В случае нарушения экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в клубочках почки иммуногистохимический метод позволяет подтвердить синдром Альпорта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gross O., Licht C., Anders H., Hoppe B., Beck B., Tönshoff B. et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012; 81(5): 494–501. DOI: 10.1038/ki.2011.407
- Savigne J., Ariani F., Mari F., Bruttini M., Renieri A., Gross O. et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(7): 1175–1189. DOI: 10.1007/s00467-018-3985-4
- Crosgove D., Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol* 2017; 57–58: 45–54. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.08.005
- Tabibzadeh N., Fleury D., Labatut D., Bridoux F., Lionet A., Jourde-Chiche N. et al. MYH9-related disorders display heterogeneous kidney involvement and outcome. *Clin Kidney J* 2018; 12(4): 494–502. DOI: 10.1093/ckj/sfy117
- Ohtsubo H., Morisada N., Kaito H., Nagatani K., Nakanishi K., Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(7): 1189–1192. DOI: 10.1007/s00467-012-2125-9
- Kitamura A., Tsukaguchi H., Maruyama K., Shono A., Iijima K., Kagami S., Doi T. Steroid resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2008; 74(9): 1209–1215. DOI: 10.1038/ki.2008.297
- Mele C., Iatropoulos P., Donadelli R., Calabria A., Maranta R., Cassis P. et al.; PodoNet Consortium. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(4): 295–306. DOI: 10.1056/NEJMoal101273
- Nakanishi K., Yoshikawa N., Iijima K., Kitagawa K., Nakamura H., Ito H. et al. Immunohistochemical study of alpha 1–5 chains of type IV collagen in hereditary nephritis. *Kidney Int* 1994; 46(5): 1413–1421. DOI: 10.1038/ki.1994.413
- Barsotti P., Muda A.O., Mazzucco G., Massella L., Basolo B., De Marchi M. et al. Distribution of alpha-chains of type IV collagen in glomerular basement membranes with ultrastructural alterations suggestive of Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5): 945–952. DOI: 10.1093/ndt/16.5.945
- Hashimura Y., Nozu K., Kaito H., Nakanishi K., Fu X.J., Ohtsubo H. et al. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int* 2014; 85(5): 1208–1213. DOI: 10.1038/ki.2013.479
- Massella L., Gangemi C., Giannakakis K., Crisafi A., Faragiana T., Fallerini C. et al. Prognostic value of glomerular collagen IV immunofluorescence studies in male patients with X-linked Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5): 749–755. DOI: 10.2215/CJN.07510712
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl): 1–150.
- Vogler C., McAdams A.J., Homan S.M. Glomerular basement membrane and lamina densa in infants and children: an ultrastructural evaluation. *Pediatr Pathol* 1987; 7: 527–534.
- Said S.M., Fidler M.E., Valeri A.M., McCann B., Fiedler W. et al. Negative Staining for COL4A5 Correlates With Worse Prognosis and More Severe Ultrastructural Alterations in Males With Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2016; 2(1): 44–52. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.09.056

15. Naito I., Kawai S., Nomura S., Sado Y., Osawa G. Relationship between COL4A5 gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome. Japanese Alport Network. *Kidney Int* 1996; 50(1): 304–11. DOI: 10.1038/ki.1996.316
16. Horinouchi T., Nozu K., Yamamura T., Minamikawa S., Omori T., Nakanishi K. et al. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(8): 2244–2254. DOI: 10.1681/ASN.2018030228
17. Gao E., Yang X., Si N., Liu K., Wang J.Q., Liu Z. A Novel COL4A5 Splicing Mutation Causes Skipping of Exon 14 in a Chinese Family with Alport Syndrome. *Kidney Dis* 2020; 6(1): 43–49. DOI: 10.1159/000502798
18. Bu L., Chen J., Nelson A.C., Katz A., Kashtan C.E., Kim Y., Pierpont M.E. Somatic Mosaicism in a Male Patient With X-linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2019; 4(7): 1031–1035. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.03.005
19. Kamura M., Yamamura T., Omachi K., Suico M.A., Nozu K., Kaseda S. et al. Trimerization and Genotype-Phenotype Correlation of COL4A5 Mutants in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2020; 5(5): 718–726. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.01.008
20. Kashtan C.E. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(6): 1499–1505. DOI: 10.1093/ndt/gfm024
21. Li Y., Groopman E.E., D'Agati V., Prakash S., Zhang J., Mizerska-Wasiak M. et al. Type IV Collagen Mutations in Familial IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020; 5(7): 1075–1078. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.011.

Поступила: 15.08.20

Received on: 2020.08.15

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.

Клиническое значение определения уровня иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко

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

Clinical Value of Concentrations of Inflammation Immunochemical Markers in Blood Serum in Children with Viral Meningitis

O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

У 450 больных вирусными менингитами различной этиологии (энтеровирусной, арбовирусной, паротитной, аденовирусной, герпесвирусной) в возрасте младше 14 лет в сыворотке крови определяли ряд иммунохимических маркеров воспаления: лактоферрин, трансферрин, ферритин, фибриноген. Установлен дисбаланс определяемых маркеров воспаления, выраженность которого находилась в зависимости от тяжести, течения и исхода болезни. Снижение концентрации лактоферрина на 29% (с 719 до 516 нг/мл) и повышение уровня ферритина на 30% (с 70 до 91 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции соответствовало тяжелой степени тяжести менингита. Снижение концентрации лактоферрина на 2% (с 785 до 770 нг/мл) и повышение уровня ферритина на 45% (с 68 до 99 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции свидетельствовало о затяжном течении болезни. Концентрация трансферрина ниже 2 г/л (от 1,74 до 1,68 г/л) и ферритина менее 50 нг/мл (от 40 до 48 нг/мл) была прогностически неблагоприятной в плане исхода менингита.

Ключевые слова: дети, вирусный менингит, лактоферрин, ферритин, трансферрин, фибриноген.

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое значение определения уровня иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей. Рос. вестн. перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 50–56. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–50–56

A number of the immunochemical markers of inflammation in the blood serum, such as the lactoferrin, transferrin, ferritin, and fibrinogen were identified in 450 patients with the viral meningitis of various etiologies (enterovirus, arbovirus, mumps, adenovirus, and herpesvirus) at 14 years of age. The imbalance of the inflammation markers identified was determined, the severity of which depended on the severity, course and outcome of the disease. The decrease of the lactoferrin concentration by 29% (from 719 to 516 ng/ml) and increase of the ferritin level by 30% (from 70 to 91 ng/ml) by the period of the early convalescence met the heavy severity level of the meningitis. The decrease of the lactoferrin concentration by 2% (from 785 to 770 ng/ml) and increase of the ferritin level by 45% (from 68 to 99 ng/ml) by the period of early convalescence indicated the lingering course of the disease. The concentrations of the transferrin less than 2 g/l (1.74 to 1.68 g/l) and ferritin less than 50 ng/ml (40 to 48 ng/ml) were unfavorable prognosis of for the meningitis outcome.

Key words: children, viral meningitis, lactoferrin, ferritin, transferrin, fibrinogen.

For citation: Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical Value of Concentrations of Inflammation Immunochemical Markers in Blood Serum in Children with Viral Meningitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 50–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–50–56

Последнее десятилетие характеризуется эпидемическими вспышками вирусных менингитов с увеличением числа тяжелых форм и летальности в различных регионах России [1–3]. Изучение сывороточных белков крови позволило выделить в качестве биомаркеров воспаления ряд протеинов, обладающих различной биологической активностью и специфичностью [4]. Сывороточные острофазовые белки (лактоферрин, трансферрин, ферритин, фибриноген) продуцируются клетками печени, селезенки, костного мозга и других органов, а также лейкоцитами.

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

Адрес для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-4066-2431

e-mail: Olgakim@mail.ru

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

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Кроме того, лактоферрин вырабатывается в молочной железе человека и находится в различных секреторных жидкостях (молоке, слюне, носовых и слезных выделениях и др.), а трансферрин продуцируется тканями головного мозга и мозговых оболочек [5–7].

Известно, что лактоферрин участвует в регуляции функций иммунокомпетентных клеток, стимулирует фагоцитарные и цитотоксические свойства макрофагов, повышает их бактерицидную активность, обладает противовирусной активностью против широкого спектра вирусов человека с ДНК и РНК геномами, в том числе при нейроинфекциях [8–11]. Ферритин — белок, концентрация которого повышается в крови в ответ на острую фазу воспаления. В то же время не исключается, что ферритин может отражать состояние восстановительных процессов, в которых ему отводится иммуносупрессивная роль [12]. Определение ферритина в крови и ликворе наряду с другими протеинами позволяет адекватно оценивать выраженность воспаления при нейроинфекциях [13, 14].

Трансферрин — гликопротеин крови, необходимый для пролиферации клеток; выполняет защитную функцию, активируя выработку про- и противовоспалительных цитокинов, степень активации которых в острый период болезни определяет течение заболевания и тяжесть интратекального воспалительного процесса [15]. Функции фибриногена в организме многообразны. Он блокирует протеиназы, способствует свертыванию крови и репарации тканей. Воспалительный процесс, в том числе в ЦНС, сопровождается повышением синтеза фибриногена, что отражает выраженность острофазовой реакции и имеет саногенетическую направленность [16, 17].

Для оценки тяжести и прогнозирования течения вирусных менингитов у детей предлагается использовать ряд иммунологических параметров: определение синтеза иммуноглобулина в ликворе, показателей системы комплемента, про- и противовоспалительных цитокинов и др., что позволяет определять их роль в патогенезе нейроинфекций и совершенствовать патогенетическую терапию. При всей своей информативности эти методы не нашли широкого применения в практическом здравоохранении по ряду причин (трудоемкость, отсутствие оборудования и тест-систем и др.). Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера при менингитах сопровождается поступлением из сыворотки крови в ликвор белков острой фазы воспаления, следствием чего является активация противовоспалительных и репаративных процессов в интратекальном пространстве [2].

Изменение уровней белков острой фазы воспаления происходит очень быстро в течение 6–24 ч воспалительного процесса, а степень их концентрации может служить критерием вирусной или бактериальной инфекции, что важно как в диагностическом плане, так и в плане лечения пациентов с нейроинфекциями. Простота, чувствительность и информативность методов определения белков острой фазы воспаления в сыворотке крови являются их преимуществами и обеспечивают доступность для применения в практическом здравоохранении [1, 13, 18].

Цель исследования: установить клиническое значение иммунохимических маркеров воспаления (лактоферрина, трансферрина, ферритина, фибриногена) в сыворотке крови для оценки течения и прогнозирования исхода вирусных менингитов у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Определение белков острой фазы воспаления (лактоферрина, трансферрина, ферритина, фибриногена) в сыворотке крови проводили у 450 детей, больных вирусным менингитом и находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахань в период с 2000 по 2015 г. Менингит был энтеровирусным у 161 (36%) больного, арбовирусным — 157 (35%), паровирусным — у 72 (16%), аденовирусным — у 33 (7%), герпесвирусным — у 27 (6%). Младше 3 лет было 26 (6%) детей, в возрасте 4–7 лет — 220 (49%) и в возрасте 8–14 лет — 204 (45%). На долю менингитов средней тяжести приходилось 283 (63%) случая, тяжелых форм — 167 (37%) от общего числа больных, вошедших в исследование. Степень тяжести вирусного менингита у детей определяли на основании критериев, предложенных Н.В. Скрипченко в 2015 г. [2].

В группу контроля вошли 50 детей младше 14 лет, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних 3 нед.

Клиническим материалом для лабораторного определения белков острой фазы воспаления служила сыворотка крови. Образцы крови от больных брали при их поступлении в стационар (1–3-й день заболевания), в динамике на 7–10-й день пребывания в стационаре и перед выпиской из стационара (конец 3-й недели). Всем больным проводили общий и биохимический анализ крови, ликвора и другие исследования в соответствии со стандартами обследования пациентов с вирусными менингитами.

Для этиологической расшифровки менингитов применяли полимеразную цепную реакцию и метод иммуноферментного анализа с коммерческими тест-системами, выпускаемыми в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (Москва). Количественное содержание белков острой фазы воспаления (лактоферрина, ферритина, трансферрина) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по инструкциям фирмы-производителя с использованием наборов реагентов для определения концентрации лактоферрина, ферритина, трансферрина (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для определения фибриногена в сыворотке крови использовали метод радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини.

Проведение данного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных показателей выполнено с применением дисперсионного анализа. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями осуществляли путем расчета коэффициентов корреляции параметрическим методом Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В возрастной структуре пациентов с вирусным менингитом, вошедших в исследование, 94% приходилось на детей в возрасте от 4 до 14 лет, преобладала средняя степень тяжести заболевания — 63%. Диагно-

стическими критериями типичных форм вирусных менингитов, независимо от этиологического фактора, служили:

- токсикоз, синдром повышенного внутричерепного давления (интенсивная головная боль, «мозговая» рвота, изменение сознания, судороги);
- синдром отека и набухания головного мозга (заторможенность, спутанность сознания, реакция на боль);
- менингеальный синдром;
- неврологическая микросимптоматика (горизонтальный нистагм, снижение сухожильных рефлексов, тонуса мышц и т.д.), выраженность которой находилась в зависимости от степени тяжести;
- изменения ликвора в виде нейтрофильно-лимфоцитарного цитоза 300 клеток и более в 1 мкл (в начале заболевания) со сменой на лимфоцитарный на 5–7-й день заболевания.

Содержание лактоферрина у больных вирусным менингитом в остром периоде менингита было ниже нормы и зависело от степени тяжести заболевания. При тяжелых формах энтеровирусного и арбовирусного менингитов в начальном периоде уровень лактоферрина снижался до $809,3 \pm 126,7$ и $864,6 \pm 63,2$ нг/мл, паротитного – до $617,3 \pm 48,5$, аденовирусного – до $618,8 \pm 57,6$, герпесвирусного – до $626,9 \pm 40,0$ нг/мл по сравнению с нормой ($p < 0,001$). Средняя концентрация лактоферрина составляла $720,0 \pm 63,2$ нг/мл при норме $926,5 \pm 76,9$ нг/мл (табл. 1; $p < 0,05$) и имела прямую корреляцию с выраженностью лихорадки (температура тела 39°C и выше; $r = 0,72$; $p < 0,01$), ее продолжительностью ($r = 0,68$; $p < 0,05$), величиной цитоза ликвора ($r = 0,8$; $p < 0,01$), обратную связь с относительным количеством лейкоцитов в периферической крови ($r = -0,56$; $p < 0,05$) и сегментоядерных лейкоцитов ($r = -0,86$; $p < 0,01$).

При среднетяжелых формах менингитов снижение уровня лактоферрина находилось в интервале от $593,9 \pm 42,1$ нг/мл при арбовирусном менингите до $411,8 \pm 36,7$ нг/мл при паротитном ($p < 0,001$) по сравнению с нормой, а средний уровень составлял $469,8 \pm 38,7$ нг/мл (см. табл. 1).

В периоде реконвалесценции средняя концентрация лактоферрина при тяжелых формах вирусных менингитов составляла $505,8 \pm 43,5$ нг/мл (см. табл. 1), находясь в зависимости от этиологического фактора менингита (при энтеровирусном менингите $286,7 \pm 29,3$, при арбовирусном – $408,2 \pm 33,1$, при аденовирусном – $406,9 \pm 37,5$ нг/мл), т.е. оставалась ниже показателя нормы в 2 раза и более. При паротитном менингите концентрация лактоферрина оставалась на уровне острого периода ($651,2 \pm 89,12$ нг/мл), а при герпесвирусных увеличивалась с $626,9 \pm 40,1$ до $776,2 \pm 28,3$ нг/мл, оставаясь в 1,2 раза ниже нормы ($p < 0,05$; $p < 0,001$). У больных с затяжным течением менингита уровни лактоферрина на протяжении всего заболевания находились в интервале от $651,2$ до $776,2$ нг/мл. При вирусном менингите средней тяжести концентрация лактоферрина в сыворотке крови в периоде реконвалесценции составляла $322,9 \pm 27,6$ нг/мл (см. табл. 1).

Концентрация ферритина в сыворотке крови увеличивалась в начальном периоде вирусного менингита по сравнению с нормой, достигая более высоких цифр при тяжелых формах заболевания (см. табл. 1). В периоде реконвалесценции этот показатель оставался выше нормы, составляя $88,2 \pm 14,7$ нг/мл при тяжелых формах вирусного менингита и $43,9 \pm 9,1$ нг/мл при среднетяжелых (см. табл. 1). При герпесвирусных менингоэнцефалитах уровень ферритина в начальном периоде заболевания был $102,6 \pm 17,9$ нг/мл, в разгар заболевания – $158,7 \pm 26,8$, в периоде реконвалесценции – $132,4 \pm 21,7$ ($p < 0,001$), превышая средний уровень при тяжелых формах менингитов другой этиологии в данные периоды болезни в 1,5 раза и более. При затяжном течении вирусного менингита уровень ферритина в периоде реконвалесценции составил $74,4 \pm 30,2$ нг/мл, что в 2,3 раза выше нормы ($p < 0,001$). Уровень ферритина в сыворотке крови при тяжелых формах вирусного менингита имел обратную корреляцию с относительным количеством эритроцитов ($r = -0,54$; $p < 0,05$) и гемоглобина ($r = -0,48$; $p < 0,05$) периферической крови.

Таблица 1. Средние уровни белков острой фазы воспаления в зависимости от степени тяжести и периода вирусных менингитов у детей ($M \pm m$)

Table 1. Average indicators of acute phase proteins depending on the severity and period of viral meningitis in children ($M \pm m$)

Показатель	Контроль, $n=50$	Острый период		Период реконвалесценции	
		тяжелые формы, $n=167$	среднетяжелые формы, $n=283$	тяжелые формы, $n=167$	среднетяжелые формы, $n=283$
Лактоферрин, нг/мл	$926,5 \pm 76,9$	$720,0 \pm 63,2^{***}$	$469,8 \pm 38,7^*, \#$	$505,8 \pm 43,5^*, \#\#$	$322,9 \pm 27,6^*, \#\#$
Ферритин, нг/мл	$32,6 \pm 4,7$	$69,8 \pm 10,3^*$	$51,1 \pm 9,7$	$88,2 \pm 14,7^*, \#$	$43,9 \pm 9,1$
Трансферрин, г/л	$2,56 \pm 0,15$	$2,02 \pm 0,07^*$	$2,2 \pm 0,06^{**}$	$2,13 \pm 0,1^{**}$	$2,27 \pm 0,1$
Фибриноген, г/л	$3,95 \pm 0,12$	$5,4 \pm 0,13^*$	$4,9 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,12^*$	$5,1 \pm 0,3^*$

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению с контролем (* – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$); между тяжелой и среднетяжелой формами (# – $p < 0,05$); между показателями острого периода и периода реконвалесценции (## – $p < 0,05$).

Концентрация трансферрина в сыворотке крови у больных вирусным менингитом на протяжении всего заболевания была ниже нормы (см. табл. 1), не зависела от этиологического фактора менингита, а при тяжелой форме заболевания этот показатель имел умеренную обратную корреляцию с величиной цитоза ликвора ($r=-0,48$; $p<0,05$). Возможной причиной снижения уровня трансферрина при тяжелых формах заболевания служит повышение катаболизма данного белка.

В начальном периоде вирусного менингита уровни фибриногена увеличивались до $4,9\pm0,3$ г/л при менингитах средней тяжести и до $5,4\pm0,13$ г/л при тяжелых менингитах, что в 1,2–1,4 раза выше нормы, а в периоде реконвалесценции превышали норму в 1,3 раза, независимо от степени тяжести заболевания, составляя 5,1 г/л ($p<0,001$; см. табл. 1).

При тяжелых формах энтеровирусного менингита и герпесвирусного менингоэнцефалита уровень фибриногена в остром периоде заболевания был максимальным ($5,8\pm0,16$ г/л) при норме $3,95\pm0,12$ г/л ($p<0,001$). В периоде реконвалесценции этот показатель составлял $5,54\pm0,16$ г/л, что в 1,9 раза выше нормы ($p<0,001$). Аденовирусные, арбовирусные и паротитный менингиты различались по уровню фибриногена от $4,9\pm0,2$ г/л в начальном периоде, увеличением его до $5,1\pm0,13$ г/л в разгар заболевания и снижением до $4,6\pm0,07$ г/л в периоде реконвалесценции. Уровень фибриногена в сыворотке крови при тяжелых формах менингита имел прямую высокую корреляцию с выраженностью лихорадки ($r=0,79$; $p<0,05$), величиной цитоза ликвора ($r=0,86$; $p<0,05$).

Для определения взаимосвязи между показателями белков острой фазы воспаления и клиническими параметрами токсикоза были сформированы 2 группы больных: 1-я группа ($n=40$) – больные с умеренным токсикозом; 2-я группа ($n=40$) – с максимально выраженным токсикозом. Затем был проведен дополнительный анализ больных, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, по течению и исходу болезни и по результатам этого анализа выделены 3-я группа ($n=35$) – с затяжным течением заболевания и 4-я группа ($n=5$) – с летальным исходом (табл. 2).

Установлен дисбаланс определявшихся маркеров воспаления, выраженность которого находилась в зависимости от тяжести, течения и исхода болезни. Снижение концентрации лактоферрина на 29% (с 719 до 516 нг/мл) и повышение уровня ферритина на 30% (с 70 до 91 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции соответствовали тяжелой степени менингита. Снижение уровня лактоферрина на 2% (с 785 до 770 нг/мл) и повышение концентрации ферритина на 45% (с 68 до 99 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции свидетельствовали о затяжном течении болезни ($r=0,84$; $p<0,01$). Концентрация трансферрина ниже 2 г/л (от 1,74 до 1,68 г/л) и ферритина менее 50 нг/мл (от 40 до 48 нг/мл) были прогностически неблагоприятными в плане исхода менингита (см. табл. 2).

Обсуждение

Сведения о результатах исследования лактоферрина, ферритина и трансферрина в крови и ликворе при нейроинфекциях у детей представлены в ряде публикаций и рекомендуются авторами как дополнительные критерии дифференциации вирусных и бактериальных менингитов, оценки тяжести и прогноза течения болезни [8, 13, 19, 20]. По данным F.A. Maffei и соавт. [8], концентрация лактоферрина в спинномозговой жидкости у больных вирусным менингитом варьирует от 0 до 2715 нг/мл (в среднем 1042 нг/мл), а при гнойном менингите – от 184 до 31412 нг/мл (в среднем 13200 нг/мл). В исследовании Е.В. Михайловой и соавт. [18] установлено, что концентрация лактоферрина в спинномозговой жидкости при бактериальных менингитах в среднем составляла $342,6\pm14,2$ нг/мл, а при вирусных менингитах – $61,9\pm7,8$ нг/мл; предлагается рассматривать приведенные параметры лактоферрина как критерий воспалительного процесса при нейроинфекциях (бактериальный, вирусный) [18]. В исследовании Н.М. Ботерашвили и соавт. [20] получены результаты, указывающие на повышение уровня лактоферрина в сыворотке крови у больных вирусными менингитами по сравнению с контролем и отсутствие лактоферрина в спинномозговой жидкости у 27% больных. В исследованиях N. Gruener и соавт. [19] установлено повышение концентрации трансферрина, снижение уровня ферритина в ликворе в острый период болезни и отсутствие нормализации этих показателей в периоде реконвалесценции вирусных менингитов. Рост концентрации ферритина и снижение концентрации лактоферрина и трансферрина в сыворотке крови в исследовании О.Г. Кимириловой и соавт. [14] рассматривается как критерий тяжести вирусного менингита у детей.

Различия оценки результатов исследования белков острой фазы воспаления при нейроинфекциях, упомянутые выше, могут быть обусловлены разным методологическим качеством исследований. Необходимо отметить, что средняя концентрация белков острой фазы воспаления в крови и спинномозговой жидкости при гнойных и серозных менингитах характеризуется большим разбросом, и это может влиять на достоверность различия между данными показателями в зависимости от этиологического фактора. Существенно различаются и показатели контроля белков острой фазы (лактоферрина, ферритина, трансферрина) в ликворе и в сыворотке крови, что может быть связано с чувствительностью и специфичностью тест-систем, применявшихся в исследованиях.

Клиническая значимость уровня лактоферрина в сыворотке крови обусловлена причислением этого белка к биомаркерам воспаления. Повышение концентрации лактоферрина в сыворотке

Таблица 2. Динамика уровня белков острой фазы воспаления у детей с вирусными менингитами в зависимости от степени выраженности токсикоза, течения и исхода заболевания

Table 2. The dynamics of acute phase proteins in children with viral meningitis, depending on the severity of toxicosis, course and outcome of the disease

Показатель	Группа больных	Дни заболевания		
		1–3-й	7–10-й	17–20-й
Лактоферрин, нг/мл	1-я	469,15±62,9	↓251,9±54,4	↓329,4±47,6
	2-я	719,96±69,0*	↓643,3±46,38*	516,7±50,4*
	3-я	↑785,96±40,4	↑767,1±47,5	↑770,3±61,5
	4-я	↓550,9±20,3**	↓582,4±18,9**	↓482,1±22,5**
Ферритин, нг/мл	1-я	51,75±9,35	↑58,65±8,35	45,95±8,4
	2-я	↑70,46±9,4	↑96,98±12,24*	91,04±16,0*
	3-я	↑68,8±7,2	↑76,2±5,9	↑99,4±14,8
	4-я	↑48,7±9,6	↑50,4±5,63**	↓40,8±9,3**
Трансферрин, г/л	1-я	2,36±0,07	↓2,07±0,09	2,38±0,11
	2-я	2,07±0,09*	↓1,74±0,07*	↓2,18±0,1*
	3-я	↓2,0±0,11	↓2,02±0,11	↓2,03±0,13
	4-я	↓1,74±0,22	↓1,52±0,13**	↓1,68±0,12**
Фибриноген, г/л	1-я	4,89±0,13	↓4,65±0,1	3,93±0,1
	2-я	5,39±0,13*	5,35±0,11*	5,12±0,12*
	3-я	↑6,01±0,2	↑5,73±0,18	↑5,45±0,19
	4-я	↑5,46±0,36**	↑5,38±0,3	↑5,25±0,4

Примечание. ↑ или ↓ – статистически значимо ($p < 0,05$) различающийся показатель выше или ниже соответствующего среднего значения у всех больных. Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) * – между 1-й и 2-й группами, ** – между 3-й и 4-й группами.

крови характерно для бактериальных инфекций, а снижение – для вирусных инфекций [21, 22]. Установленное нами снижение концентрации лактоферрина в сыворотке крови больных вирусным менингитом детей не было следствием лейкопении, так как количество лейкоцитов в периферической крови у большинства больных находилось в пределах возрастной нормы или снижалось незначительно, что не исключает возможности нарушения синтеза этого белка нейтрофилами. Повышение концентрации ферритина в сыворотке крови у больных вирусными менингитами детей с увеличением показателя в периоде ранней реконвалесценции свидетельствует о выраженности системного воспалительного ответа и большей потребности организма в феррине в процессе репарации. Понижение концентрации трансферрина в сыворотке крови больных вирусным менингитом детей отражает выраженность острофазовой реакции воспаления, а также может указывать на наличие избытка железа. Концентрации фибриногена в сыворотке крови увеличивались в зависимости от степени тяжести и течения болезни, свидетельствуя о выраженности острофазовой реакции. M.J. Flick и соавт. [16] считают, что фибриноген играет существенную роль в регуляции воспалительного ответа и способен

ослаблять патологические эффекты, вызываемые вирусами. Повышение концентрации растворимого фибриногена как белка острой фазы может препятствовать развитию процесса воспаления [16]. Y.P. Ko и соавт. [17] описывают два основных механизма защитных функций фибриногена, направленных на обеспечение защитных функций иммунной системы и образование фибриновых матриц, которые служат защитными барьерами [17].

Сравнительный анализ уровней лактоферрина, ферритина, трансферрина, фибриногена в сыворотке крови у детей, больных менингитами различной этиологии, позволяет считать, что изменения этих маркеров в крови объективно отражают характер воспалительного процесса в интратекальном пространстве и могут служить дополнительными критериями тяжести, течения, прогнозирования исходов вирусных менингитов у детей.

Выводы

1. Дисбаланс показателей острой фазы воспаления при вирусных менингитах у детей характеризуется супрессией выработки лактоферрина и трансферрина и активацией ферритина и фибриногена.

2. Изменения уровней белков острой фазы воспаления (лактоферрин, трансферрин, ферритин,

фибриноген) в начале, разгаре болезни и в периоде реконвалесценции носят адаптивный характер и направлены на устранение последствий процесса воспаления.

3. Установлено, что снижение концентрации лактоферрина в сыворотке крови на 29% и повышение концентрации ферритина на 30% и более в периоде ранней реконвалесценции, по сравнению с показателем острого периода, характерно для тяжелых форм менингита.

4. Снижение концентрации лактоферрина в сыворотке крови на 2% и повышение уровня ферритина на 45% и более в периоде ранней реконвалесценции, по сравнению с острым периодом, свидетельствуют о затяжном течении менингита.

5. Концентрация трансферрина в сыворотке крови у больных вирусным менингитом детей ниже 2 г/л (от 1,74 до 1,68 г/л) и ферритина менее 50 нг/мл (от 40 до 48 нг/мл) являются прогностически неблагоприятными признаками в плане исхода болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бузунова С.А., Архипов Г.С., Исаков В.А. Цитофлавин в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов. Методическое пособие. В. Новгород: Тактик-Студио, 2007; 32. [Buzunova S.A., Arhipov G.S., Isakov V.A. Cytoflavin in the treatment of serous and purulent meningitis. Toolkit. V. Novgorod: Tactic Studio, 2007; 32. (in Russ.)]
2. Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015; 856. [Neuroinfection in children. N.V. Skripchenko (ed.). St-Peterburg: Taktik-Studio, 2015; 856 (in Russ.)]
3. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Галимзянов Х.М., Башкина О.А. Вирусные нейроинфекции у детей. Астраханский медицинский журнал 2016; 2: 33–42. [Kimirilova O.G., Harchenko G.A., Galimzyanov H.M., Bashkina O.A. Viral neuroinfections in children. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2016; 2: 33–42. (in Russ.)]
4. Трубников Г.А. Иммунохимические маркеры воспаления и опухолей в клинической пульмонологии. Астрахань: Астраханская медицинская академия, 2000; 208. [Trubnikov G.A. Immunochemical markers of inflammation and tumors in clinical pulmonology. Astrakhan: Astrakhan Medical Academy, 2000; 208. (in Russ.)]
5. Долгов В.В., Меньшикова В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2 томах. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 928. [Dolgov V.V., Men'shikova V.V. Clinical laboratory diagnostics. National leadership in 2 volumes. Volume 1. M.: GEOTAR-Media, 2012; 928 (in Russ.)]
6. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В. Изучение железосодержащих белков (лактоферрина, ферритина) при физиологических состояниях и в лабораторной практике. В кн. Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования. Пенза, 2017; 156–165. [Kuznecov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V. Study of iron-containing proteins (lactoferrin, ferritin) in physiological conditions and in laboratory practice. In: Innovative development: the potential of science and modern education. Penza, 2017; 156–165. (in Russ.)]
7. Turin C.G., Zea-Vera A., Rueda M.S., Mercado E., Carcamo C.P., Zagarra J. et al. Lactoferrin concentration in breast milk of mothers of low-birth-weight newborns. J Perinatol 2017; 37(5): 507–512. DOI: 10.1038/jp.2016.265
8. Maffei F.A., Heine R. P., Whalen M. J., Mortimer L.F., Carcillo J. A. Levels of antimicrobial molecules defensin and lactoferrin are elevated in the cerebrospinal fluid of children with meningitis. Pediatrics 1999; 103(5): 987–992.
9. Kang J.-F., Li X.-L., Zhou R.-Y., Li L.-H., Feng F.-J., Guo X.-L. Bioinformatics Analysis of Lactoferrin Gene for Several Species. Biochem Genet 2008; 46(5–6): 312–322. DOI: 10.1007/s10528-008-9147-9
10. Van der Strate B.W., Beljaars L., Molema G. Antiviral activities of lactoferrin. Antiviral Res 2011; 52(3):225–239. DOI: 10.3390/molecules16086992
11. Бухарин О.В., Ванишев А.В., Ванишева И.В. Роль лактоферрина в противоинойфекционной защите. Успехи современной биологии 2011; 131(4): 135–144. [Buharin O.V., Vanishev A.V., Vanisheva I.V. The role of lactoferrin in protecting. Uspekhi sovremennoi biologii 2011; 131(4): 135–144. (in Russ.)]
12. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль ферритина в биологических средах человека. Современные проблемы науки и образования 2017; 5: 206–214. [Kuznecov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V., Kuraleva O.O. The role of ferritin in human biological environments. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2017; 5: 206–214. (in Russ.)]
13. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления. Детские инфекции 2008; 7(4): 61–64. [Mihajlova E.V., Shtejnberg A.V., Eremeeva I.G. An algorithm for the etiological diagnosis of meningitis in children, taking into account the level of proteins of the acute phase of inflammation. Detskie infektsii 2008; 7(4): 61–64. (in Russ.)]
14. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Диагностическое и прогностическое значение железосодержащих белков острой фазы при вирусных менингитах у детей. Астраханский медицинский журнал 2012; 1: 84–87. [Kimirilova O.G., Harchenko G.A. Diagnostic and prognostic value of iron-containing proteins of the acute phase in viral meningitis in children. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2012; 1: 84–87. (in Russ.)]
15. Бузунова С.А., Архипов Г.С. Клинико-патогенетическое обоснование цитофавина в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов. Вестник Новгородского государственного университета 2005; 32: 37–42. [Buzunova S.A., Arhipov G.S. Clinical and pathogenetic substantiation cytofine in complex therapy of serous and purulent meningitis. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta 2005; 32: 37–42. (in Russ.)]
16. Flick M.J., Du X., Witte D.P., Jirousková M., Soloviev D.A., Busuttill S.J. et al. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor alphaMbeta2/Mac-1 is critical for host inflammatory response in vivo. J Clin Invest 2004; 113(11): 1596–606. DOI: 10.1172/JCI20741
17. Ko Y.P., Flick M.J. Fibrinogen is at the Interface of Host Defense and Pathogen Virulence in Staphylococcus aureus Infection. Semin Thromb Hemost 2016; 42(4): 408–421.
18. Козловская Л.А. Белки острой фазы. Врач 2002; 19: 29–31. [Kozlovskaya L.A. Proteins of the acute phase. Vrach 2002; 19: 29–31. (in Russ.)]

19. Gruener N., Gozlan O., Goldstein T., Davis J., Besner I., Iancu T. C. Iron, transferrin, and ferritin in cerebrospinal fluid of children. Clin Chem 1991; 37(2): 263–265.
20. Ботерашвили Н.М., Алешина Г.Н., Сорокина М.Н., Иванова В.В., Корнева Е.В. Миелопероксидаза и лактоферрин в сыворотке крови и ликворе у детей, больных менингитом. Медицинская иммунология 2002; 4(4–5): 565–572. [Boterashvili N.M., Aleshina G.N., Sorokina M.N., Ivanova V.V., Korneva E.V. Myeloperoxidase and lactoferrin in blood serum and cerebrospinal fluid in children with meningitis. Meditsinskaya Immunologiya 2002; 4 (4–5): 565–572. (in Russ.)]
21. Baynes R.D., Bezvoda W.R., Mansoor N. Neutrophil lactoferrin in context in viral infection. Am J Clin Pathol 1988; 89: 225–228.
22. Городин В.Н., Христова А.А., Прошин М.Г. Белки острой фазы у больных сезонным и высоко-патогенным гриппом А (H1N1). Инфекционные болезни 2010; 8(1): 78. [Gorodin V.N., Hristova A.A., Proshin M.G. Acute phase proteins in patients with seasonal and highly pathogenic influenza A (H1N1). Infektsionnye bolezni 2010; 8(1): 78. (in Russ.)]

Поступила: 03.07.20

Received on: 2020.07.03

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией

И.Н. Захарова¹, Л.Я. Климов², Л.Д. Кочнева², М.Г. Гевандова², В.А. Курьянинова^{2,3},
М.В. Стоян^{2,3}, В.С. Кашников^{2,3}, А.В. Иванова², А.В. Ягупова^{2,3}, С.Н. Кашникова²

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

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

³ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь, Россия

Social Aspects of Adherence to Gluten-Free Diet for Children and Adolescents with Celiac Disease

I.N. Zakharova¹, L.Ja. Klimov², L.D. Kochneva², M.G. Gevandova², V.A. Kuryaninova^{2,3},
M.V. Stoyan^{2,3}, V.S. Kashnikov^{2,3}, A.V. Ivanova², A.V. Jagupova^{2,3}, S.N. Kashnikova²

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

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

³G.K. Filippitskiy Children's Municipal Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Цель исследования: анализ медико-социальных проблем и факторов, влияющих на доступность и соблюдение безглютеновой диеты, по результатам анкетирования родителей детей с целиакией, проживающих на юге России.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование включены 200 семей, воспитывающих детей с целиакией в возрасте от 10 месяцев до 18 лет. Среди пациентов было 116 (58%) девочек и 84 (42%) мальчика. Медико-социальные вопросы изучали с помощью разработанной анкеты, состоящей из открытых вопросов и предназначенной для самостоятельного заполнения родителями пациентов.

Результаты. Значительные трудности в соблюдении диеты отметили 87% семей, 75% вынуждены отказаться от путешествий с детьми, 56% опрошенных не имеют возможности посещать общественные места, рестораны, 90% указали на невозможность и трудности в приобретении безглютеновых продуктов. Строгое соблюдение диеты в школьном возрасте наблюдается намного реже. Основными причинами осознанного несоблюдения безглютеновой диеты служат высокая стоимость продуктов, нехватка средств на ее приобретение. Семьи пациентов в среднем в месяц тратят 8000–9000 руб. на приобретение безглютеновой продукции. Большим спросом у пациентов пользуются товары импортных производителей, имеющие соответствующие маркировки качества. У пациентов с целиакией отмечены психологические симптомы в ответ на введение безглютеновой диеты, проявляющиеся депрессией, агрессией, раздражительностью, высоким уровнем тревожности.

Заключение. К основным трудностям, с которыми сталкиваются семьи, воспитывающие детей и подростков с целиакией, относятся социально-психологическая дезадаптация пациентов, сниженные материальные возможности, поиск и приобретение качественной безглютеновой продукции и необходимость адаптации ребенка и членов семьи к особенностям питания.

Ключевые слова: дети, целиакия, медико-социальная характеристика, социальный портрет, безглютеновая диета, безглютеновые продукты.

Для цитирования: Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кочнева Л.Д., Гевандова М.Г., Курьянинова В.А., Стоян М.В., Кашников В.С., Иванова А.В., Ягупова А.В., Кашникова С.Н. Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 57–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-57-64

The purpose of the study: analysis of medical and social problems and factors affecting the availability and compliance of a gluten-free diet, based on a survey of parents of children with celiac disease living in southern Russia.

Purpose of the Study: Analysis of the medical and social problems and factors affecting the availability and adherence to the gluten-free diet based on the results of the questioning survey of the parents of children with celiac disease that are residents of the south of Russia. **Children Characteristics and Study Methods.** The study include 200 families that bring up the children with the celiac disease at the ages from 10 months to 18 years. The patients included 116 (58%) girls and 84 (42%) boys. The medical and social issues were studied using the developed questionnaire consisting of the open questions and intended as self-administered by the patient parents. **Results.** 87% of the families noted the significant difficulties in adhering to the diet, 75% were forced to refuse to travel with children, 56% of the surveyed were unable to visit the public spaces, restaurants, and 90% indicated the impossibility and difficulties in purchase of the gluten-free products. The strict adherence to the diet at school age is much worse. The main reasons for the deliberate non-adherence to the gluten-free diet are the high cost of food, lack of funds to purchase it. The patient families spend RUB 8,000–9,000 per month in average to purchase the gluten-free products. There is a great demand of patients for the imported products with the relevant quality marks. The psychological symptoms were noted in the patients with celiac disease in response to the introduction of the gluten-free diet, manifested by the depression, aggression, irritability, high level of the anxiety.

Conclusion. The main difficulties faced by the families that bring up the children and adolescents with the celiac disease include the social and psychological maladjustment of the patients, reduced finances, search and purchase of the high-quality gluten-free products and the necessity to adapt the child and family members to the dietary habits.

Key words: children, celiac disease, medical and social characteristics, social profile, gluten free diet, gluten free products.

For citation: Zakharova I.N., Klimov L.Ja., Kochneva L.D., Gevandova M.G., Kuryaninova V.A., Stoyan M.V., Kashnikov V.S., Ivanova A.V., Jagupova A.V., Kashnikova S.N. Social aspects of compliance with a gluten-free diet for children and adolescents with celiac disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 57–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-57-64

В настоящее время отмечен неуклонный рост числа заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и подростков, среди которых одну из ведущих позиций занимает целиакия, которая служит основной причиной кишечных и внекишечных форм осложнений и повышает риск инвалидизации [1, 2].

Целиакия — генетически детерминированное заболевание, которое связано с непереносимостью белков клейковины (глютена) пшеницы, ржи, ячменя. В результате поступления глютена в кишечник возникает иммунное воспаление и развивается атрофия слизистой оболочки двенадцатиперстной и тонкой кишки с формированием синдрома мальабсорбции [3–5]. Детям и подросткам с целиакией свойственны существенные изменения в эмоциональной сфере, характеризующиеся повышенной тревожностью и страхом за свою жизнь, одиночеством [6, 7]. Пациенты с целиакией подвергаются большому риску снижения качества жизни, связанного со здоровьем [8–10]. Поведенческие изменения выражаются в виде агрессии, нарушения меж-

личностных форм функционирования, склонности к конфликтности [11].

Семьи, воспитывающие детей с целиакией, сталкиваются с изменениями различных аспектов их жизни: необходимостью максимально строгого соблюдения детьми жестких диетологических правил, подчас весьма болезненных и не позволяющих им находиться в детском дошкольном учреждении, трудностями организации быта и отдыха, существенно ограничивающими трудовую активность и мобильность родителей, что неблагоприятно отражается и на доходах [11]. Неуклонное увеличение числа этих пациентов, обусловленное повышением качества диагностики, формирование пациентских и родительских сообществ, объединяющих семьи с целиакией, необходимость скоординированных действий врачей разных специальностей и психологов — все эти факторы заставляют обращать пристальное внимание при реабилитации пациентов не только на медицинские, но и на социально-экономические аспекты проблемы, так как именно социальные аспекты могут в равной степени и улучшать здоровье пациентов, и активизировать неблагоприятное течение патологических процессов [12].

В нашей стране, несмотря на существенные успехи в области диагностики целиакии, повышение распространенности врачей и расширения возможностей пожизненного соблюдения безглютеновой диеты, опыт анализа влияния целиакии на социальный и экономический статус семей пока крайне ограниченный. В российской научной литературе недостаточно освещены вопросы медико-социальных аспектов реабилитации детей и подростков с целиакией, отсутствуют индивидуализированные подходы к комплексной медицинской и психологической помощи данным пациентам, что диктует необходимость подробного изучения данной проблемы [13, 14].

Цель исследования: анализ социальных проблем и факторов, влияющих на доступность и соблюдение безглютеновой диеты, по результатам анкетирования родителей детей с целиакией, проживающих на юге России.

Характеристика детей и методы обследования

В исследование включены 200 семей, воспитывающих детей с целиакией в возрасте от 10 мес до 18 лет. Все пациенты находились на диспансерном учете в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя с 2011 по 2020 г. Среди пациентов было 116 (58,0%) девочек и 84 (42,0%) мальчика. Всем пациентам диагноз устанавливали в соответствии с клинико-лабораторными и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012).

До начала исследования было получено информированное согласие родителей и детей на участие в нем, в ходе проведения исследования соблюдены основные деонтологические правила при работе

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598

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

e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

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

Кочнева Любовь Дмитриевна — соискатель кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7186-4445

Гевандова Маргарита Грантовна — к.м.н., доц., зав. кафедрой биологии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8065-3914

Иванова Алла Викторовна — соискатель кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4119-2646

Ягупова Анастасия Валерьевна — к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3503-306X

Кашникова Светлана Николаевна — к.м.н., асс. кафедры поликлинической педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8845-5872

355017 Ставрополь, улица Мира, д. 310

Курьянинова Виктория Александровна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета; зав. гастроэнтерологическим отделением Городской детской клинической больницы им. Г.К. Филиппского, ORCID: 0000-0002-0731-7153

Стоян Марина Валерьевна — к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета; врач-гастроэнтеролог Городской детской клинической больницы им. Г.К. Филиппского, ORCID: 0000-0002-7390-6204

Кашников Вячеслав Станиславович — д.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета; гл. врач Городской детской клинической больницы им. Г.К. Филиппского, ORCID: 0000-0002-6056-1534

355002 Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

с пациентами и родителями. Для изучения роли медико-биологических, социально-гигиенических, социально-психологических аспектов соблюдения безглютеновой диеты у пациентов различного возраста была разработана специальная анкета, состоящая из открытых вопросов и предназначенная для самостоятельного заполнения родителями пациентов. После заполнения анкеты с родителями проводилась беседа с целью детализации полученных сведений. Возрастная характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

За период 2011–2015 гг. было проанкетировано 163 семьи с детьми с целиакией (67 семей с мальчиками и 96 – с девочками), в период 2016–2020 гг. опрошена 131 семья (54 семьи с мальчиками и 77 – с девочками), среди которых 37 семей с впервые выявленным диагнозом и 94 семьи пациентов, состоящих на диспансерном учете. Данные кратности анкетирования одной семьи следующие: однократно проанкетировано 200 семей (100%), двукратно – 124 (62,0%), трехкратно – 97 (48,5%), четырехкратно – 67 (33,5%), пятикратно – 50 (25,0%), более 5 раз – 40 (20,0%). Минимум по одному разу в двух периодах – в 2011–2015 гг. и в 2016–2020 гг. опрошены 74 семьи, из которых в 36 семьях воспитываются мальчики, а в 38 семьях – девочки. С 2011 по 2020 г. получено 253 анкеты семей, воспитывающих мальчиков, и 318 анкет семей, воспитывающих девочек. Среди опрошенных семей 147 (73,5%) являются городскими жителями, 53 (26,5%) семьи проживают в сельской местности.

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ AtteStat с использованием параметрических и непараметрических методов. Для выявления различий количественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Единственным методом лечения и профилактики осложнений целиакии является строгое пожизнен-

ное соблюдение безглютеновой диеты [3, 4]. Необходимость строгого соблюдения диеты представляет собой проблему, отрицательно влияющую на повседневную жизнь пациентов и их семей [7].

Согласно результатам проведенного нами опроса 174 (87,0%) семьи больных целиакией на различных этапах течения заболевания отмечали значительные трудности в соблюдении диеты, 150 (75,0%) семей вынуждены отказаться от путешествий с детьми, 112 (56,0%) опрошенных не имеют возможности посещать общественные места, рестораны, 180 (90,0%) семей отмечают невозможность и/или трудности в приобретении безглютеновых продуктов.

В исследовании G. Czarja-Bulsa [15], включившем 102 семьи пациентов с целиакией, находящихся на диете не менее 2 лет, показано, что пациенты в возрасте 13–18 лет преднамеренно не придерживаются безглютеновой диеты. Основной причиной осознанного нарушения пациентами диеты служит их ошибочное мнение, что при незначительном употреблении в пищу продуктов, содержащих глютен, гастроинтестинальные симптомы не возникают. Автор отмечает, что несоблюдение диеты в подростковом возрасте не коррелирует с наличием симптомов целиакии. Однако у детей младшего возраста употребление небольшого количества глютена приводит к классическим симптомам заболевания, проявляющимся болями в животе и диареей. Пациенты подросткового возраста, отмечая данную тенденцию, начинают верить в безвредность употребления глютена в их возрасте [15]. Второй по частоте причиной несоблюдения безглютеновой диеты G. Czarja-Bulsa считает проблемы с недостаточной доступностью приобретения специализированных безглютеновых продуктов, необходимостью чтения этикеток, невозможность принятия пищи вне дома, что затрудняет поездки и общественные встречи [15].

B. Wolf и соавт. [16] отмечают, что плохая осведомленность о течении заболевания, растущая независимость от родителей, необходимость приобретать продукты и готовить самостоятельно, а также давление окружающих – факторы, приводящие к наиболее

Таблица. Распределение пациентов по возрасту на момент анкетирования

Table. Age distribution of patients at the time of the survey

Возраст, годы	Год анкетирования										Всего анкет
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Менее 1	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	2
1–3	5	8	10	6	10	9	3	4	5	2	62
3–7	19	36	25	28	25	33	27	20	18	3	234
7–11	12	14	11	21	23	21	24	24	16	3	169
11–15	5	8	5	6	8	16	6	9	8	3	74
15–18	—	2	5	2	1	3	7	6	4	—	30
Итого	41	68	56	63	68	82	67	64	51	11	571

частым отказам от соблюдения безглютеновой диеты пациентами в подростковом возрасте.

Согласно собственным результатам, представленным на рис. 1, строгое соблюдение диеты, составляющее более 80% в раннем и дошкольном возрастах, в школьном возрасте заметно снижается, достигая минимума в 11–15 лет, что в целом совпадает с ранее опубликованными данными [17].

Возрастные закономерности соблюдения диеты вполне объяснимы — пациенты, как правило, крайне редко посещающие в дошкольном возрасте организованные коллективы, находятся под строгим контролем родителей, которые организуют питание детей. В младшем и среднем школьном возрасте дети в связи с низкой информированностью о продуктах, содержащих «скрытый» глютен, за пределами дома могут бесконтрольно их употреблять, нарушая диету. В подростковом возрасте на фоне изменения самооценки и повышения уровня самосознания процент детей, придерживающихся строгой безглютеновой диеты, вновь повышается, большинство пациентов имеют должную мотивацию и осознанно соблюдают диету, понимая ее значение для своего здоровья. В группу пациентов, не соблюдающих или соблюдающих безглютеновую диету с погрешностями, за период 2011–2020 гг. входили 95 пациентов, у 80 (84,2%) из которых отмечены обострения целиакии. У больных данной категории обострения характеризовались классическими гастроинтестинальными симптомами.

Из 200 проанкетированных нами семей 114 (57,0%) не испытывают сложности в приготовлении безглютеновых блюд в домашних условиях. Сложности косну-

лись тех семей, чей доход невысок, и, соответственно, у них нет возможности приобрести индивидуальную для ребенка бытовую технику и относительно дорогие безглютеновые полуфабрикаты.

Технологические проблемы организации питания пациентов во многом обусловлены различиями в количественном содержании глютена в полуфабрикатах. В США и странах Европы действуют кодексы, которые регламентируют нормативное содержание глютена и его следов в продуктах питания. Мировой рынок безглютеновой продукции имеет положительную динамику и представлен в настоящее время следующим образом: европейские страны занимают 35% рынка, США — 52%, страны Азиатско-Тихоокеанского бассейна — 13%, а российский рынок — 0,8–1,0% от общемирового [18]. Анализ структуры производителей специализированной продукции, которую используют исследуемые нами пациенты, представлен на рис. 2.

Согласно проведенному опросу специализированные безглютеновые продукты импортного производства (мука, смеси для выпечки, печенье, бисквит, вафли, хлебцы, мюсли и др.) и в период 2011–2015 гг. и в 2016–2020 гг. пользуются большим спросом, чем отечественные продукты. Так, в исследуемые периоды времени на долю импортной продукции приходится 58,0 и 67,0%, а на долю отечественных производителей — 42,0 и 33,0% соответственно.

Одной из важнейших характеристик для потребителей служит стоимость безглютеновой продукции. Исследования S. Panagiotou [19] показали, что по сравнению с обычными пищевыми продуктами безглютеновые продукты в крупных магазинах дороже

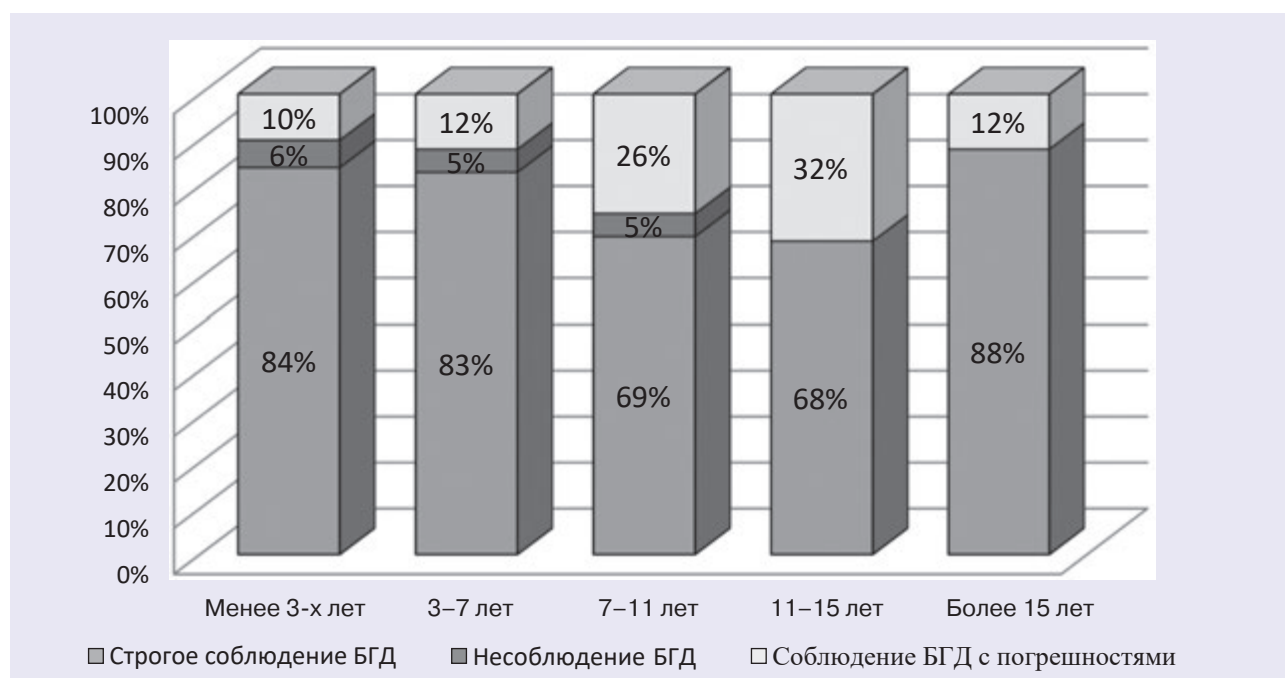


Рис. 1. Приверженность пациентов с целиакией соблюдению безглютеновой диеты (БГД).

Fig. 1. Gluten-free diet for patients with celiac disease.

на 22,0–33,5% ($p \leq 0,05$), в аптеках — на 47,0–88,0% ($p \leq 0,05$). М. Burden [20] сообщает о наличии безглютеновых продуктов в свободном доступе в супермаркетах, аптеках Великобритании, онлайн-магазинах, однако их стоимость в 4 раза выше, чем аналогов ($p \leq 0,001$). По данным иранских исследователей, средние затраты семей пациентов с целиакией составляют 3377 долларов США в год [21].

Согласно данным нашего анкетирования именно высокая стоимость продукции, нехватка средств на ее приобретение служат основными причинами осознанного несоблюдения безглютеновой диеты. Наибольшее число родителей и в период 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг. считают, что среднемесяч-

ные затраты на приобретение продуктов питания для ребенка составляет 8000–9000 руб., однако очевидно, что в последние годы происходит постепенное увеличение затрат на безглютеновые продукты (рис. 3). Данная тенденция прослеживается и при сравнительном анализе средних расходов 74 семей, проанкетированных нами минимум двукратно — в 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг.

В ряде городов и субъектов Российской Федерации в качестве меры государственной поддержки пациентам с целиакией производятся ежемесячные выплаты в размере 500–1200 рублей, что весьма позитивно, однако, как показывает анализ, эта сумма не покрывает даже четверти затрачиваемых средств на при-

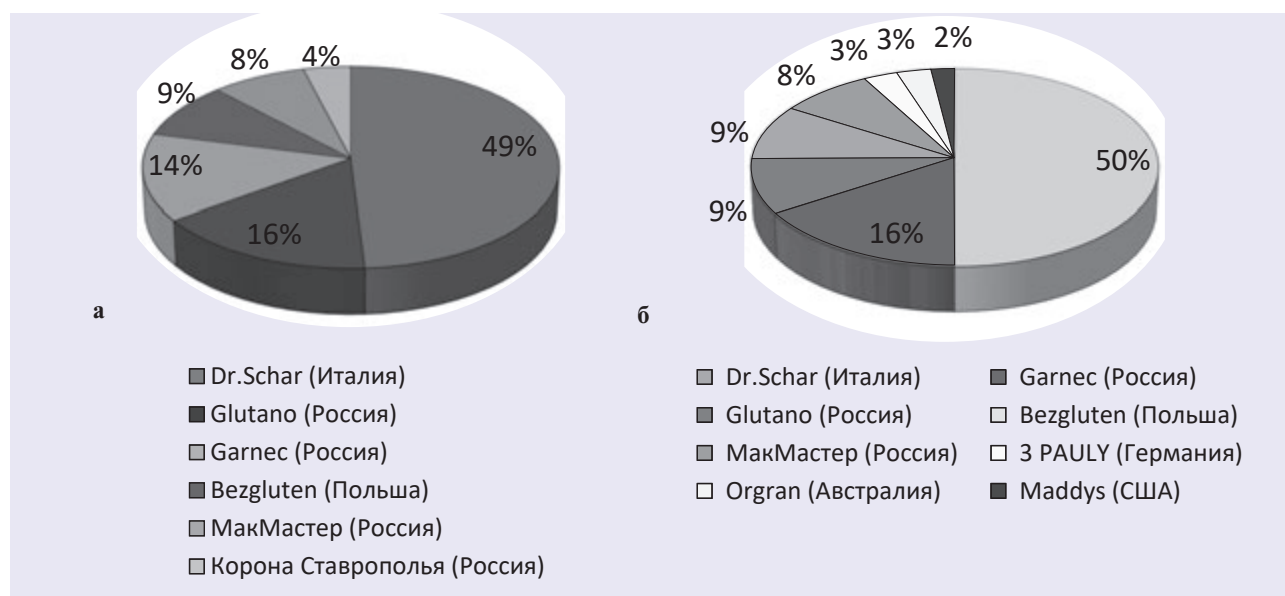


Рис. 2. Производители безглютеновой продукции, используемой пациентами в период 2011–2015 гг. (а) и 2016–2020 гг. (б). Составлено авторами.

Fig. 2. Manufacturers of gluten-free products used by patients between 2011–2015 (a) and 2016–2020 (б). Composed by the authors.

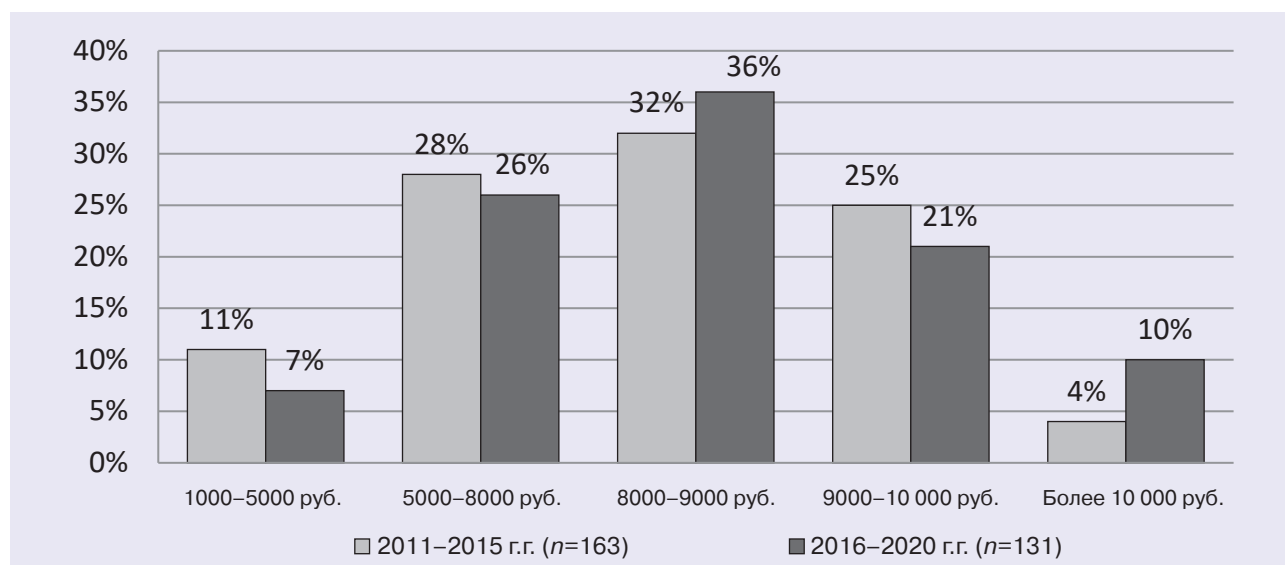


Рис. 3. Структура ежемесячных затрат на приобретение безглютеновых продуктов в 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг.

Fig. 3. The structure of monthly costs for the purchase of gluten-free products in 2011–2015 and in 2016–2020.

обретение продукции [22]. Закономерно встает вопрос о необходимости существенного расширения ассортимента и повышения доступности отечественных продуктов для специализированного лечебного питания.

Изучено значение характеристик безглютеновых продуктов, которыми руководствуются потребители при выборе (если таковой имеется) или покупке продукции. Так, потребительские свойства безглютеновых продуктов распределились следующим образом: торговая марка (производитель) — 29% респондентов; свойства, определяемые составом, — 24%; цена — 23%; обогащение продуктов витаминами, пищевыми волокнами — 11%; отсутствие добавок, улучшающих органолептические свойства, продлевающие сроки хранения — 9%; упаковка, дизайн, маркировка — 4%. Наиболее значимыми свойствами специализированных безглютеновых продуктов питания для семей оказались узнаваемая торговая марка с проверенной репутацией, заявленные в составе продукта свойства и относительно доступная цена.

Целиакия зачастую сопровождается манифестной неврологической симптоматикой и обуславливает серьезные психологические проблемы, которые являются следствием мальабсорбции макро- и микронутриентов, формированием полигиповитаминоза и полигипомикроэлементоза, а также повышенного уровня провоспалительных цитокинов, влияющих на психическое и эмоциональное функционирование [3, 11]. В дошкольном возрасте дети переживают не из-за факта наличия заболевания, а из-за возникающих ограничений. Пациенты более старшего возраста переживают сам факт патологического процесса, нередко доводя себя до депрессивных состояний. В основном эти проблемы связаны с трудностями психологического принятия целиакии, необходимости пожизненного соблюдения диеты и перестройки привычного уклада жизни, со снижением самооценки и нарушением межличностных отношений.

В 2018–2020 гг. у 73 семей нами было изучено наличие и основные психологические симптомы у пациентов, связанных с запретом на употребление разнообразной пищи и введением безглютеновой диеты. Родители 80% опрошенных пациентов отметили наличие психологических отклонений, связанных с необходимостью и неизбежностью строгого соблюдения диеты. Перевод на безглютеновую диету приводит к радикальным изменениям в привычках питания и образе жизни, поэтому пациентам иногда весьма трудно принять диету и следовать ей. Это повлекло за собой возникновение у 51% пациентов депрессии, у 22% — агрессии, у 19% — раздражительности и у 8% — высокого уровня тревожности. Принятие безглютеновой диеты существенным образом зависит от возраста пациентов (рис. 4).

Анализ показывает, что в возрастной группе 2–4 лет психологические сложности перевода на безглютеновую диету отсутствуют или родители не акцентируют на них внимание, в группе 5–7 лет 81% родителей отметили негативные проявления у детей в ответ на введение безглютеновой диеты, в группе 8–13 лет у более 50% пациентов возникают негативные психологические реакции, а в группе 14–18 лет ряд пациентов безо всяких усилий претерпевают адаптивные изменения в поведении и психике, но некоторым из них требуется поддержка в принятии диеты.

Интересными становятся реакция и действия родителей пациентов в случае возникновения у ребенка психологических проявлений, связанных с соблюдением диеты. В разработанной нами анкете были предложены следующие варианты ответов: вариант 1 — успокаиваю ребенка и объясняю необходимость соблюдения диеты, вариант 2 — разрешаю съесть продукт, содержащий глютен. Так, 80% родителей, отметивших наличие психологических симптомов у детей, указали 1 вариант, что подтверждает высокую осведомленность, равнодушие и оза-

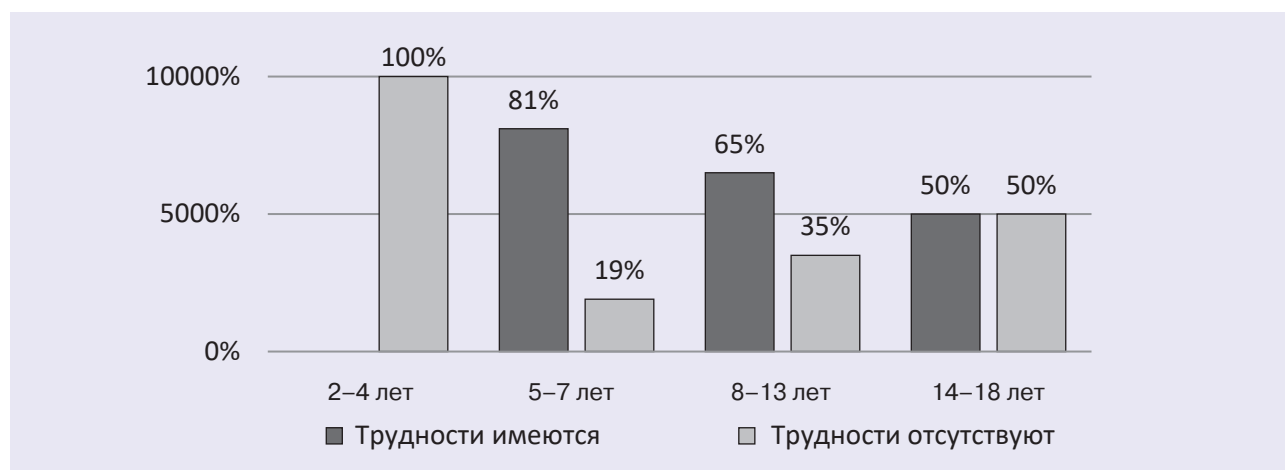


Рис. 4. Наличие психологических проблем с соблюдением безглютеновой диеты в зависимости от возраста.

Fig. 4. The presence of psychological problems with a gluten-free diet, depending on age.

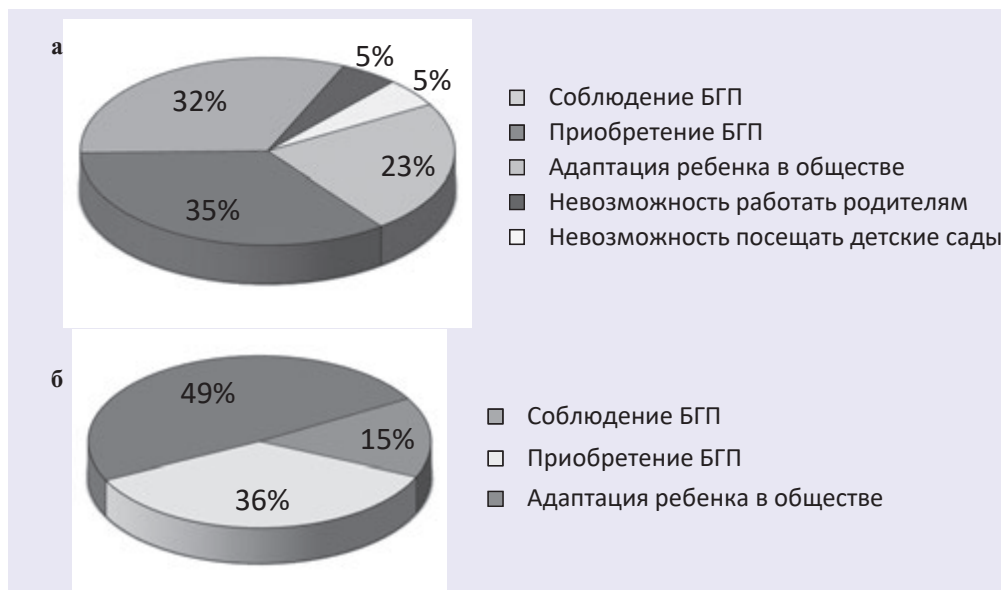


Рис. 5. Проблемы пациентов с целиакией дошкольного (а) и школьного (б) возраста. БГД — безглютеновая диета; БГП — безглютеновые продукты.

Fig. 5. Problems of patients with celiac disease of preschool (a) and school (b) age.

боченность состоянием здоровья и дальнейшим прогнозом жизни своих детей.

К наиболее важным проблемам семьи, связанным с наличием у ребенка дошкольного возраста целиакии, относятся приобретение безглютеновых продуктов (35%) и адаптация ребенка в обществе (32%). У пациентов школьного возраста на первый план выходят проблемы адаптации в обществе (49%), а также приобретение безглютеновых продуктов (36%; рис. 5).

В ходе исследования были выявлены основные источники получения информации о заболевании в период с 2011 по 2015 г. и с 2016 по 2020 г.; ведущим источником информации для родителей пациентов служат гастроэнтерологи — 59 и 47,3% соответственно. Показательно, что постепенно увеличивается доля информации, получаемой из сети Интернет: с 29% в 2011–2015 гг. до 39,7% в 2016–2020 гг. Это обусловлено, с одной стороны, расширением образовательных и партнерских онлайн-ресурсов, а с другой стороны — увеличением возможностей пользоваться сервисами по выбору и доставке специализированных продуктов.

Заключение

Результаты исследования выдвигают проблему совершенствования медико-социальной помощи

пациентам с целиакией и их семьям в число наиболее актуальных научно-практических задач детской гастроэнтерологии. Согласно полученным данным основными сложностями, которые претерпевают семьи, воспитывающие детей и подростков с целиакией, являются социально-психологическая дезадаптация пациентов, сниженные материальные возможности, поиск и приобретение качественной безглютеновой продукции и перестройка системы питания в целом. Отсутствие безглютеновых продуктов и маркировки на доступной пище относится к общим проблемам, с которыми сталкиваются семьи пациентов с целиакией.

Психологическая работа с больными целиакией и их семьями на этапах принятия диагноза связана с рядом фундаментальных трудностей, преодолев которые облегчится как процесс адаптации к заболеванию, так и процесс лечения. С целью повышения эффективности лечения пациентов с целиакией необходимо учитывать медико-социальные характеристики больных и их семей, а также сочетать индивидуальную реабилитацию с семейной. Пациенты, их родители, родственники нуждаются в профессиональной поддержке, образовании и руководстве в отношении заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Oza S., Akbari M., Kelly C., Hansen J., Theethira T., Tariq S. et al. Socioeconomic risk factors for celiac disease burden and symptoms. *J. Clin. Gastroenterol* 2016; 50 (4): 307–312. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000366
2. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Кашиников В.С., Еремеева О.И., Завьялова Е.В. и др. Динамика распространенности и клинко-антропометрическая

характеристика пациентов с целиакией в Ставропольском крае: ретроспективный анализ за 20 лет. Вопросы детской диетологии 2018; 16(3): 5–14. [Klimov L.Ja., Stojan M.V., Kur'janinova V.A., Kashnikov V.S., Eremeeva O.I., Zav'jalova E.V., et al. The dynamics of prevalence and clinical and anthropometric characteristics of patients with celiac disease in the Stavropol Territory: a retrospec-

- tive analysis for 20 years. *Voprosy detskoi dietologii*. 2018; 16(3): 5–14. (in Russ.)]
3. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Consilium Medicum. Педиатрия 2016; 1: 6–19. [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. Consilium Medicum. *Pediatr* 2016; 1: 6–19. (in Russ.)]
 4. Целиакия у детей. Под редакцией С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. М.: Медпрактика-М, 2015; 416. [Celiac disease in children. S.V. Bel'mer, M.O. Revnova (eds). Moscow: Medpraktika-M, 2015; 416. (in Russ.)]
 5. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Коровина Н.А., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. и др. Целиакия у детей: современный взгляд на проблему. Учебное пособие для врачей. М.: РМАПО, 2013; 90. [Zaharova I.N., Borovik T.E., Korovina N.A., Roslavceva E.A., Kasatkina E.N., Dmitrieva Ju.A., et al. Celiac disease in children: modern view of the problem. Textbook for doctors. Moscow: RMAPO, 2013; 90. (in Russ.)]
 6. Burger J.P.W., de Brouwer B., Int'Hout J., Wahab P.J., Tummers M., Drenth J.P.H. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr* 2017; 36: 399–406. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.021
 7. Satherley R.-M., Coburn S., Germone M. The impact of celiac disease on caregivers' well-being: an integrative review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(3): 295–303. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002572
 8. Кочнева Л.Д. Динамика качества жизни детей и подростков с целиакией на фоне различного комплайенса диеты. В сборнике: Неделя науки—2018. Материалы Международного молодежного форума, посвященного 80-летию юбилею Ставропольского государственного медицинского университета. 2018; 262–263. [Kochneva L.D. The dynamics of the quality of life of children and adolescents with celiac disease against a background of different diet compliance. In: Science Week-2018. Materials of the International Youth Forum dedicated to the 80th anniversary of the Stavropol State Medical University. 2018; 262–263. (in Russ.)]
 9. Стоян М.В., Кочнева Л.Д., Кашиников В.С., Курьянинова В.А., Кашиникова С.Н. Основные закономерности изменения параметров качества жизни у детей и подростков в остром периоде целиакии. Амурский медицинский журнал 2018; 4 (24): 8–12. [Stojan M.V., Kochneva L.D., Kashnikov V.S., Kur'janinova V.A., Kashnikova S.N. The main patterns of changes in the parameters of quality of life in children and adolescents in the acute period of celiac disease. *Amurskii meditsinskii zhurnal* (Amur Medical Journal) 2018; 4(24): 8–12. (in Russ.)]
 10. Дагузиева М.Д., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Стоян М.В., Феодосиади О.С., Герасименко Е.С. и др. Динамика качества жизни детей с целиакией, осложненной белково-энергетической недостаточностью, на фоне курса нутритивной поддержки. Медицинский вестник Северного Кавказа 2013; 8(4): 35–39. [Daguzhieva M.D., Kur'janinova V.A., Klimov L.Ja., Stojan M.V., Feodosiadi O.S., Gerasimenko E.S. et al. Dynamics of the quality of life of children with celiac disease complicated by protein-energy deficiency, against the background of a course of nutritional support. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza* (Medical news of North Caucasus) 2013; 8(4): 35–39. (in Russ.)]
 11. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 823–836. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
 12. Rej A., Trott N., Kurien M., Branchi F., Richman E., Subramanian S., Sanders D. Is peer support in group clinics as effective as traditional individual appointments? The first study in patients with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11(1): e00121 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000121
 13. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И. Алгоритм реабилитации больных целиакией. Вопросы детской диетологии 2012. 10(2): 15–20. [Jankina G.N., Kondrat'eva E.I. An algorithm of rehabilitation of patients with celiac disease. *Voprosy detskoi dietologii* 2012; 10(2): 15–20. (in Russ.)]
 14. Янкина Г.Н., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А. Роль образовательных программ в реабилитации больных целиакией. Вопросы детской диетологии 2016; 14(3): 45. [Jankina G.N., Loshkova E.V., Kondrat'eva E.I., Shemjakina T.A. The role of educational programs in the rehabilitation of patients with celiac disease. *Voprosy detskoi dietologii* 2016; 14(3): 45. (in Russ.)]
 15. Czaja-Bulsa G., Bulsa M. Adherence to gluten-free diet in children with celiac disease. *Nutrients* 2018; 10(10): 1424. DOI: 10.3390/nu10101424
 16. Martinez-Martinez M.I., Alegre-Martinez A., García-Ibáñez J., Cauli O. Quality of life in people with coeliac disease: psychological and socio-economic aspects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019; 19(2): 116–120. DOI: 10.2174/1871530318666180723100003
 17. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Кашиников В.С., Атанесян Р.А., Еремеева О.И., и др. Антропометрические показатели детей в периоде клинической манифестации целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 1: 55–59. [Klimov L.Ja., Stojan M.V., Kur'janinova V.A., Kashnikov V.S., Atanesjan R.A., Eremeeva O.I. et al. Anthropometric indicators of children during the clinical manifestation of celiac disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya* (Experimental and clinical gastroenterology) 2013; 1: 55–59. (in Russ.)]
 18. Корсакова А.И., Климов В.А. Развитие рынка безглютеновых хлебопекарных продуктов. Дельта науки 2019; 2: 60–63. [Korsakova A.I., Klimov V.A. Gluten-free bakery products market development. *Del'ta nauk*. 2019; 2: 60–63. (in Russ.)]
 19. Panagiotou S., Kontogianni M.D. The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: a cost estimation analysis in Greece. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30(6): 746–752. DOI: 10.1111/jhn.12477
 20. Burden M., Mooney P.D., Blanshard R.J., White W.L., Cambray-Deakin D.R., Sanders D.S. Cost and availability of gluten-free food in the UK: in store and online. *Postgrad Med J* 2015; 91(1081): 622–626. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2015-133395
 21. Pourhoseingholi M.A., Rostami-Nejad M., Barzegar F., Rostami K., Volta U., Sadeghi A., et al. Economic burden made celiac disease an expensive and challenging condition for Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10(4): 258–262. DOI: 10.22037/ghfb.v0i0.1221
 22. Заворохина Н.В., Чугунова О.В. Проблема целиакии в Российской Федерации и моделирование рецептур безглютеновых видов хлеба. Потребительская кооперация 2016; 1(52): 47–53. [Zavorohina N.V., Chugunova O.V. The problem of celiac disease in the Russian Federation and modeling recipes for gluten-free types of bread. *Potrebitel'skaya kooperatsiya* 2016; 1(52): 47–53. (in Russ.)]

Поступила: 20.08.20

Received on: 2020.08.20

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.

Анализ причин отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов

Л.М. Макаров¹⁻³, В.Н. Комолятова^{1,3}, Н.В. Аксенова¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий детей и подростков» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

²Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

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

Analysis of Reasons to Withdraw the Young Elite Athletes from Sports

L.M. Makarov¹⁻³, V.N. Komolyatova^{1,3}, N.V. Aksyonova¹

¹Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Aid and Technologies of Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia;

²Academy of Postgraduate Education of Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia;

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

Выполнен анализ сводных заключений о состоянии здоровья 1687 спортсменов — представителей 52 видов спорта сборных юношеских команд России, по итогам углубленных медицинских осмотров на базе ФГБУЗ ЦДКБ ФМБА России за 2018 г. По различным причинам 399 (23,6%) спортсменов временно или постоянно не были допущены к занятиям спортом. Наиболее частой причиной (36%) служила патология сердечно-сосудистой системы. В ее структуре ведущее место занимает стрессорная кардиомиопатия — состояние, возникшее вследствие физического и эмоционального перенапряжения спортсмена.

Ключевые слова: дети, юные спортсмены, углубленный медицинский осмотр, кардиальная патология, отвод от занятий спортом.

Для цитирования: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Аксенова Н.В. Анализ причин отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 65–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-65-71

The analysis of the consolidated health assessments was carried out for 1,687 athletes — representatives of 52 sports of the national junior teams of Russia, based on the results of the in-depth health screening at the premises of Children's Central Clinical Hospital of Federal Medical and Biology Agency of Russia in 2018. Due to the various reasons, 399 (23.6%) athletes temporarily or permanently were withdrawn from the sports. The most common reason (36%) for the temporary or permanent withdrawal from the sports was the pathology of the cardiovascular system. In its structure, the leading position is occupied by the stress cardiomyopathy — the condition caused by the physical and emotional overload of the athlete.

Key words: children, junior athletes, in-depth health screening, cardiac pathology, withdrawal from sports.

For citation: Makarov L.M., Komolyatova V.N., Aksyonova N.V. Analysis of Reasons to Withdraw the Young Elite Athletes from Sports. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 65–71 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-65-71

Занятия спортом высоких достижений подразумевают развитие адаптационных изменений всех органов и систем спортсмена. При этом чрезмерные нагрузки приводят к срыву адаптации, перенапряжению функции органов и систем, нарушают

нейроэндокринную регуляцию и способствуют развитию патологических изменений, прежде всего сердечно-сосудистой системы [1]. Нередко изменения сердечно-сосудистой системы оказываются случайной находкой при первичном медицинском скрининге, а первые симптомы патологии часто расцениваются как несущественные. Значение углубленного медицинского обследования спортсмена, вступающего на высший этап спортивного мастерства, а также тщательный анализ изменений в органах и системах приобретают стратегическую роль как для карьеры элитного спортсмена, так и для сохранения его здоровья в целом.

В последнее время опубликованы данные, свидетельствующие о превышении числа случаев внезапной смерти среди спортсменов по сравнению с таковым в общей популяции [2–4]. В частности, D. Corrado и соавт. [5] указывают на превышение риска внезапной сердечной смерти в 3 раза среди атлетов по сравнению с их сверстниками, не вовлеченными в спорт (2,3 на 100 тыс. в сравнении 0,9 на 100 тыс.).

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Макаров Леонид Михайлович — д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий детей и подростков, проф. кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования, проф. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0111-3643

e-mail: dr.leonidmakarov@mail.ru

Комолятова Вера Николаевна — д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий детей и подростков, проф. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID ID: 0000-0002-3691-7449

Аксенова Наталья Валентиновна — рук. Центра спортивной медицины Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий детей и подростков, ORCID ID: 0000-0003-1525-177X

115409 Москва, ул. Москворечье, д. 20

В Италии систематический скрининг спортсменов, базирующийся на результатах 12-канальной электрокардиографии, оценке анамнеза и данных физикального обследования, осуществляется в течение почти 25 лет. Такая стратегия обследования признана в Европе эффективной для выявления скрытой патологии сердца. Введение этого скрининга позволило существенно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в спорте [5]. В этом исследовании скрининг проводился у молодых спортсменов моложе 35 лет, однако остаются неопределенными частота и структура выявляемой патологии на этапе скрининга у юных спортсменов. Постановлением Правительства Российской Федерации №812 от 2009 г. на ФМБА России возложена обязанность по медицинскому и медико-биологическому сопровождению членов сборных спортивных команд, в том числе проведению углубленных медицинских осмотров.

Цель исследования: анализ частоты и структуры временных и постоянных отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов.

Материал и методы

С 2010 г. на базе ФГБУЗ Центральной детской клинической больницы (ЦДКБ) ФМБА России проведено более 10 тыс. углубленных медицинских осмотров. В работе проведен анализ 1687 сводных медицинских заключений спортсменов, обследованных в течение 2018 г. Средний возраст спортсменов составил $15 \pm 0,5$ года, обследованы 806 девушек и 881 юноша. Все спортсмены на момент обследования были членами национальных сборных команд России и имели стаж спортивной деятельности от 5 до 11 лет. В число обследованных вошли представители 52 спортивных федераций.

С 01.03.16 перечень обследований спортсменов высшего спортивного мастерства утвержден Приказом Минздрава РФ №134н. Обследование проводится 2 раза в год и включает осмотр специалистами узкого профиля (всего врачей по 14 специальностям), а также широкий спектр лабораторных, функциональных исследований. В итоге обследования формируется сводное медицинское заключение, в котором отражаются группа здоровья, уровень функционального состояния, а также (в случае выявления отклонений) основной диагноз, послуживший причиной временного или постоянного отстранения спортсмена от занятий спортом. При обработке результатов, при наличии нескольких заключений у одного спортсмена в качестве основного учитывался тот диагноз, который стал непосредственной причиной отвода от занятий спортом.

Обязательный кардиологический скрининг проходил в Центре синкопальных состояний и аритмий сердца у детей и подростков больницы и включал: сбор анамнеза с особым упором на синкопе и случаи

внезапной смерти родственника в возрасте до 40 лет, электрокардиографию в положении лежа и стоя, велоэргометрию (протокол PWC-170), эхокардиографию. При наличии изменений сердечно-сосудистой системы в зависимости от патологии проводились дополнительные обследования: электрокардиография высокого разрешения, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, стресс-эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, генетические исследования. При принятии решения об отводе спортсмена от занятий спортом по кардинальным причинам использовались Национальные рекомендации по допуску спортсменов с нарушениями сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу (2011) [6].

Статистический анализ данных осуществлен с помощью электронных таблиц программ Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows.

Результаты

Анализ 1687 сводных заключений о состоянии здоровья спортсменов показал, что после выполнения основной программы углубленных медицинских осмотров 399 (23,6%) спортсменов временно или постоянно не были допущены к занятиям спортом по различным причинам. В структуре заболеваний, которые стали причиной отвода от занятий спортом (рис. 1), ведущая роль принадлежит изменениям сердечно-сосудистой системы (36,0% из 399 спортсменов), второе место заняла патология органов пищеварения (15,5%), на третьем месте оказались болезни эндокринной системы и расстройства питания (9,0%) и заболевания мочеполовой системы (8,8%).

От занятий спортом отведены вследствие заболеваний органов дыхания (заболевания уха и горла) 16 (4%) спортсменов, 15 (3,8%) — по причине болезней глаза и его придаточного аппарата, 13 (3,3%) — из-за некоторых инфекционных и паразитарных болезней. В 12 (3%) случаях выявлены симптомы и признаки, отклонение от нормы лабораторных показателей. Другими редкими причинами недопуска были травмы (2,0% среди всех отведенных), болезни костно-мышечной системы (1,8%), заболевания крови (1,5%), врожденные аномалии (1,0%). Менее 1% всех недопусков составили новообразования, болезни нервной системы, кожи и подкожной клетчатки; 34 (8,5%) из 399 человек не были допущены до занятий в связи с неполным проведением всей программы обследования при неявке спортсменов.

В связи с тем что лидирующая роль среди причин отводов от занятий спортом принадлежит изменениям сердечно-сосудистой системы, проведен внутригрупповой анализ структуры патологии сердца (см. таблицу). В структуре сердечно-сосудистой патологии главное место принадлежало стрессорной кардиопатии, которая регистрировалась у 67 спорт-

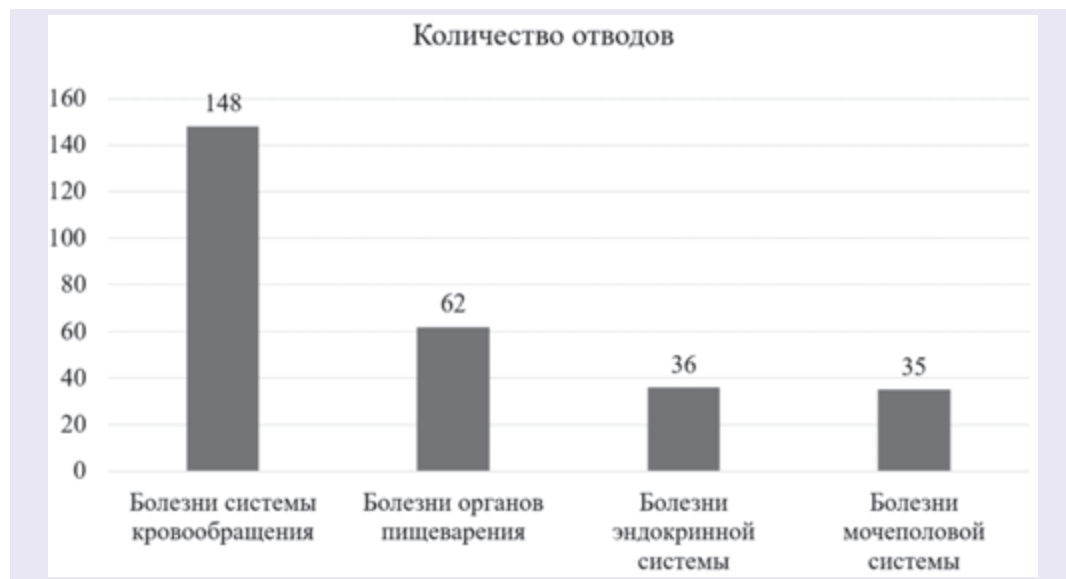


Рис. 1. Основные причины отводов от занятий спортом среди 1687 юных элитных спортсменов России по результатам углубленного медицинского осмотра в 2018 г.

Fig. 1. The main reasons for the withdrawal from sports among 1687 young elite athletes of Russia according to the results of an medical examination in 2018.

сменов и проявлялась снижением процессов реполяризации в миокарде, удлинением интервала Q–T на пике нагрузке, нагрузочной желудочковой экстрасистолой. Изолированные нарушения процесса реполяризации отмечены у 35 спортсменов и проявлялись в основном незначительной депрессией сегмента ST до 1 мм и/или отрицательными зубцами T на стандартной электрокардиограмме, при велоэргометрии и при холтеровском мониторировании (рис. 2), преимущественно в II, III, avF и левых грудных отведениях. Выявленные изменения носили непостоянный характер, проходили после отдыха

в течение 1–3 мес, после чего большинство спортсменов возобновляли тренировки.

Нарушения ритма сердца на электрокардиограмме покоя отмечались у 27 атлетов. Нарушения проводимости в виде предсердно-желудочковой блокады I степени, блокады задней или передней ветви левой ножки пучка Гиса или их комбинации обусловили необходимость дополнительного обследования у 10 спортсменов. Артериальная гипертензия была обнаружена у 5 спортсменов; впервые выявленные синкопальные состояния, потребовавшие временного отвода от занятий и дополнительного обследования, отмечались у 4.

Таблица. Частота развития сердечно-сосудистой патологии у спортсменов по результатам углубленного медицинского осмотра в ЦССС ЦДКБ ФМБА России 2018 г.

Table. Frequency of cardiovascular pathology among athletes based on the results of an medical examination in 2018 at the at the Central Children Hospital of the Federal Medical and Biological Agency

Заболевание	Абс. число больных с сердечно-сосудистой патологией	Частота среди всех спортсменов (n=1687), %	Частота среди больных с сердечно-сосудистой патологией (n=148), %
Стрессорная кардиопатия (нарушение процессов реполяризации, удлинение интервала Q–T, без признаков врожденного синдрома, нагрузочная желудочковая экстрасистолия)	67	3,9	45
Изолированные нарушения процесса реполяризации	35	2,1	24
Нарушения ритма сердца	27	1,6	18
Нарушение проводимости, в том числе синдром предвозбуждения	10	0,6	7
Артериальная гипертензия	5	0,3	3
Синкопальные состояния	4	0,2	3
Итого	148	8,8	100

В большинстве случаев после обследования и периода временного детренинга спортсмены возвращались к тренировочной деятельности. Однако у 4 (0,24%) атлетов со стабильным удлинением интервала Q–T на электрокардиограмме и других тестах при молекулярно-генетическом обследовании был подтвержден синдром удлиненного интервала Q–T, в связи с чем они были полностью отстранены от профессиональных занятий соревновательным спортом.

Обсуждение

Спорт, особенно в детском возрасте, характеризуется высоким риском возникновения предпатологических и патологических состояний в результате физического и эмоционального перенапряжения, переутомления и снижения адаптационных резервов [7, 8]. В подростковом возрасте этот риск еще и уси-

ливается, так как в пубертатный период организм подвергается своеобразной функциональной нагрузочной пробе, обусловленной созреванием морфологических и функциональных структур организма, становлением репродуктивной системы, бурным ростовым скачком с нейроэндокринной перестройкой и значительным повышением нагрузки на все органы и системы. Кроме того, для большинства современных подростков характерен так называемый трофологический синдром, характеризующийся дисгармоничным развитием, задержкой полового созревания и значительным снижением функциональных резервов [9, 10]. Результаты ранее проведенного исследования у юных атлетов Мордовии свидетельствуют, что 56% учеников детско-юношеских спортивных школ подлежали временному отстранению от спортивных занятий или нуждались в проведении реабилитационных



Рис. 2. Нарушение процесса реполяризации при пробе с дозированной физической нагрузкой у спортсменки-волейболистки 17 лет. Депрессия сегмента ST до 1 мм в нижнедиафрагмальной области (II, III, aVF), отрицательные зубцы T в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆.

Fig. 2. Depression of the ST segment up to 1 mm in the inferior leads (II, III, aVF), negative T teeth in leads II, III, aVF, V₄–V₆ in 17-year-old female volleyball player during veloergometry.

мероприятий по причине отклонения в функционировании различных органов и систем [11]. В нашем исследовании этот показатель составил 23,6%, что, вероятно, обусловлено более высоким исходным уровнем здоровья членов национальных сборных спортивных команд по сравнению с учащимися детско-юношеских спортивных школ, и проведение регулярного обследования в этой группе (не менее 2 раз в год) способствует ранней диагностике патологических состояний и их своевременной коррекции.

В то же время у 148 (8,8% от всех обследованных) спортсменов были выявлены изменения сердечно-сосудистой системы. Наши результаты полностью совпадают с таковыми, полученными D. Coggado и соавт. [5]. Согласно этим данным предсоревновательное скрининговое обследование среди 42 386 юных спортсменов в Северной Италии (область Венетто) выявило необходимость углубленного обследования у 9% спортсменов, 2% атлетов были полностью отстранены от занятий спортом, прежде всего в связи с выявленными нарушениями ритма сердца и артериальной гипертензией. В исследовании Л.А. Балыковой и соавт. [11] отмечается, что каждый двадцатый спортсмен (4,7% от всех обследованных) имел заболевания, требующие радикальной коррекции двигательного режима или постоянной терапии, что было несовместимо с продолжением спортивной деятельности.

Наиболее частой причиной для дообследования в нашей группе составила сердечно-сосудистая патология, которая служила причиной временного или постоянного отвода от занятий спортом почти в 1/3 случаев. Полученные результаты не были неожиданными, так как сердечно-сосудистая система в первую очередь реагирует на чрезмерные нагрузки [12, 13]. Большинство как отечественных, так и зарубежных исследователей обращают внимание именно на данную когорту спортсменов как на группу риска внезапной сердечной смерти. В частности, G. Nantton и соавт. [4] считают, что профессиональные спортсмены умирают внезапно в 2–3 раза чаще, чем их сверстники, не занимающиеся регулярно спортом.

В последние годы кардинально изменились взгляды на причину внезапной смерти у спортсменов. Ранее в большинстве работ наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти у спортсменов указывалась гипертрофическая кардиомиопатия и аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка [14, 15]. Однако современные исследования в этой области показывают, что отсутствие органических изменений в сердце обнаруживают на аутопсии у 25–36% внезапно умерших молодых спортсменов, и это делает наиболее вероятной причиной внезапной сердечной смерти фатальные аритмии сердца [3, 16]. В нашем исследовании гипертрофическая кардиомиопатия не была выявлена ни у одного из спортсменов. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии у детей остается

до конца неизвестной, у взрослых она составляет 1:250–500 случаев. Однако у детей она может выявляться реже, так как несмотря на генетически детерминированный характер на первых этапах развития заболевания типичная клиничко-инструментальная картина (синкопе, изменения на электрокардиограмме, эхокардиограмме) может еще не сформироваться и выявиться только при молекулярно-генетическом тестировании, как и некоторые другие врожденные заболевания с риском внезапной сердечной смерти (аритмогенная дисплазия правого желудочка/аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, синдром Бругада и др.) [17].

Выявленные нами случаи гипертрофии миокарда после исключения гипертрофической кардиомиопатии методами магнитно-резонансной томографии были расценены как формирующееся «спортивное» сердце, и спортсмены возобновили занятия спортом. Избыточное повышение артериального давления в ответ на нагрузку (гипертонический тип реакции) рассматривается в качестве одного из факторов формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у активно занимающихся спортом подростков. В связи с этим обращают на себя внимание спортсмены с выявленной артериальной гипертензией, число которых среди всех атлетов с сердечно-сосудистыми нарушениями составило 3% и 0,2% среди всех обследованных спортсменов. По данным Л.А. Балыковой и соавт. [18], артериальная гипертензия выявлялась у 2,5% детей, занимающихся спортом, при офисном измерении артериального давления и у 6,5% при проведении суточного мониторинга артериального давления. В крупном исследовании по анализу распространенности артериальной гипертензии у спортсменов, проведенном в Европе, только 3% из 2000 молодых спортсменов имели артериальную гипертензию, при этом в 0,4% случаев она носила вторичный характер [19].

Большинство выявленных изменений процесса реполяризации на электрокардиограмме расценивались нами как стрессорная кардиопатия. Эти изменения зачастую проявлялись на пике физической нагрузки и часто сочетались с нагрузочными экстрасистолами, удлинением интервала Q–T, снижением суточной вариабельности ритма сердца, быстро нивелировались после периода детренинга. Термин «стрессорная кардиопатия» используется в отечественной литературе для обозначения дезадаптационных изменений в сердце спортсмена, обусловленных физическими и психоэмоциональными перегрузками, и подразумевает отсутствие макроскопических изменений в сердце [11, 20]. Однако, согласно результатам исследований, у спортсменов со стрессорной кардиомиопатией имеется повреждение кардиомиоцитов, о чем свидетельствует повышение активности миокардиальных ферментов и увеличение эндогенной интоксикации с компенсаторной

мобилизацией защитной системы альбуминов сыворотки крови. Подобные изменения свидетельствуют о формировании органических изменений в сердечной мышце на клеточном, тканевом и органном уровне, что позволяет рассматривать это состояние как функциональную патологию весьма условно.

В исследовании «ЭПИЗОД С» [21], проведенном нами ранее, было продемонстрировано, что у 6,7% спортсменов имелись указания на эпизоды потери сознания в пятилетнем анамнезе [21]. При последующем дообследовании во всех случаях был выявлен рефлекторный генез обмороков. У 4 (0,24%) спортсменов без обмороков занятия соревновательным спортом были полностью ограничены из-за выявленного у них и генетически подтвержденного врожденного синдрома удлинённого интервала Q–T [21].

По результатам настоящей работы обмороки как причина временного отвода от занятий спортом были выявлены у 4 атлетов, что потребовало расширенного обследования, включая тилт-тест, чреспищеводное электрофизиологическое исследование, постнагрузочную велоэргометрическую пробу или магнитно-резонансную томографию сердца с гадолинием для выяснения природы симптомов. Во всех случаях заболевания с риском внезап-

ной смерти были исключены, а нейромедиаторный характер обмороков подтвержден, что не потребовало ограничений в занятиях спортом.

Выводы

1. В 2018 г. по результатам углубленного медицинского обследования 23,6% юных спортсменов уровня высшего спортивного мастерства (элитные спортсмены) были временно или постоянно отстранены от занятий спортом.

2. Основной причиной временного или постоянного отвода от занятий спортом у юных спортсменов служат патологические изменения в сердечно-сосудистой системе, выявляемые у 36,0% от всех спортсменов, отведенных по различным причинам.

3. Ведущая роль в структуре сердечно-сосудистой патологии как причины медицинских отводов от занятий спортом принадлежит неспецифическим изменениям в сердечно-сосудистой системе, объединенным в понятие «стрессорная кардиомиопатия» — состоянию, возникающему вследствие физического и/или эмоционального перенапряжения. Первым этапом лечения спортсменов с такими изменениями является временный (от 1 до 3 мес) отвод (детренинг) от соревновательного спорта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Иорданская Ф.А. Мониторинг функциональной подготовленности юных спортсменов-резерва спорта высших достижений (этапы углубленной подготовки и спортивного совершенствования). М.: Советский спорт, 2011; 142. [Iordanskaya F.A. Monitoring the functional readiness of young athletes, the reserve of the highest achievements sports (stages of advanced training and sports improvement). Moscow: Sovetskii sport, 2011; 142. (in Russ.)]
2. Maron B.J., Doerer J.J., Haas T., Tierney D., Mueller F. Sudden Death in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–1092. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617
3. Marijon E., Tafflet M., Celermajer D., Dumas F., Perier M., Mustafic H. et al. Sport-related sudden death in general population. *Circulation* 2011; 124: 672–681. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979
4. Harmon G., Asif I., Maleszewski J., Owens D., Prutkin J., Salerno J. et al. Incidence, Etiology and Comparative Frequency of Sudden Death in NCAA Athletes: A Decade in Review Kimberly. *Circulation* 2015; 132(1): 10–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431
5. Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schivon M., Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593–1601. DOI: 10.1001/jama.296.13.1593
6. Бойцов С.А., Колос И.П., Лидов П.И., Смоленский А.В., Ардашев А.В., Балькова Л.А. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с нарушениями сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 6: 4–60. [Boitsov S.A., Kolos I.P., Lidov P.I., Smolenskii A.V., Ardashev A.B., Balykova L.A. National recommendations on the admission of athletes with cardiovascular disorders to the training and competition process. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2011; 6: 4–60 (in Russ.)]
7. Троегубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р. Метаболизм макро- и микроэлементов юных спортсменов. *Практическая медицина* 2015; 3(1): 69–70. [Troegubova N.A., Rilova N.V., Gilmudinov R.R. Metabolism of makro- and microelements in young athletes. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 3(1): 69–70 (in Russ.)]
8. Рылова Н.В., Жолинский А.В. Показатели физического развития и состояние здоровья детей, занимающихся спортом. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2017; 111 (10): 75–81. [Rilova N.V., Golinskii A.V. Indicators of physical development and the health status of children involved in sports. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics) 2017; 111(10): 75–81. (in Russ.)]
9. Талашова С.В. Витаминно-минеральная коррекция в пубертатный период. Вопросы современной педиатрии 2009; 3: 120–122. [Talashova S.V. Vitamin-mineral correction in puberty. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2009; 3: 120–122. (in Russ.)]
10. Яйленко А.А. Проблемы подросткового возраста. Смоленский медицинский альманах 2016; 4: 198–206. [Jaylenko A.A. Teenage problems. *Smolenskii medicinskii al'manah* 2016; 4: 198–206. (in Russ.)]
11. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(2): 6–11. [Balykova L.A., Ivyansky S.A., Chiginyova K.N. Medical support of children's sports: Topical problems. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 6–11. (in Russ.)]
12. Drezner J., Ashley E., Baggish A., Borjesson M., Corrado D., Owens D. et al. Abnormal electrocardiographic findings

- in athletes: recognizing change suggestive of cardiomyopathy. *Br J Sports Med* 2013; 47: 137–152. DOI: 10.1136/bjsports-2012-092069
13. Каллаур Е.Г., Маринич В.В., Шантарович В.В. Подходы к диагностике патологической трансформации сердца у квалифицированных спортсменов. *Пермский медицинский журнал* 2014; 6: 91–104. [Kallaur E.G., Marinich V.V., Shantarovich V.V. Approaches to the diagnosis of pathological heart transformation in qualified athletes. *Permskii meditsinskii zhurnal* 2014; 6: 91–104. (in Russ.)]
 14. Maron B.J., Doerer J.J., Haas T.S., Tierney D.M., Muller F.O. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–1092. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.108.804617
 15. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H., Vanhees L., Biffi A., Borjesson M. *et al.* Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516–524. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi108
 16. Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J., Dhutia H., Steriotis K., Alexandros T., *et al.* Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From United Kingdom Regional Registry. *J Am Col Cardiol* 2016; 67(18): 2108–2115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.062
 17. McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017; 121: 722–730. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.309711
 18. Балькова Л.А., Глотов А.С., Ивянский С.А., Широкова А.А., Солдатов О.М., Гришуткина И.А. и др. Связь между изменениями артериального давления и морфофункциональной перестройкой сердца у юных атлетов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(2): 62–70. [Balykova L.A., Glotov A.S., Ivjansky S.A., Shirokova A.A., Soldatov O.M., Grishutkina I.A. *et al.* The association between blood pressure changes and cardiac remodeling in young athletes. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65 (2): 63–70 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-62-70
 19. Caselli S., Vaquer Sequi A., Lemme E., Quattrini F., Milan A., D'Ascenzi F. *et al.* Prevalence and management of systemic hypertension in athletes. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1616–1622. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.011
 20. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. М.: Советский спорт, 2007; 200. [Gavrilova E.A. Sport heart. Stress cardiomyopathy. Moscow: Sovetskiy sport, 2007; 200. (in Russ.)]
 21. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Аксенова Н.В., Беспорточный Д.А., Балькова Л.А. и др. Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(6): 62–67. [Makarov L.M., Komoliatova V.N., Kiseleva I.I., Aksenova N.V., Besportochnyi D.A., Balykova L.A. *et al.* Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S). *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(6): 62–67 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-62-67

Поступила: 03.07.20

Received on: 2020.07.03

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Нутритивная поддержка ребенка со спинальной мышечной атрофией Верднига–Гоффмана

Е.А. Балакирева, А.В. Слепухина, П.В. Сериков, О.А. Пученкова, В.М. Михарева, Ю.А. Багреева

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Nutritional Support for Child with Werdnig–Hoffmann Spinal Muscular Atrophy

E.A. Balakireva, A.V. Slepukhina, P.V. Serikov, O.A. Puchenkova, V.M. Mikhareva, Yu.A. Bagreeva

Belgorod National Research University «Belgorod State University», Belgorod, Russia

Одни из тяжелых проявлений болезни Верднига–Гоффмана – псевдобульбарный и бульбарный синдромы, осложняющиеся гипотрофией разной степени тяжести. Приведен клинический случай нутритивной поддержки ребенка с гипотрофией II степени, осложнившей течение болезни Верднига–Гоффмана у ребенка одного года. Цель данного исследования – оценка влияния высококалорийной смеси «Clinutren Junior» для детей от 1 года до 10 лет на рост и развитие ребенка с диагнозом спинальная мышечная атрофия I типа. Анализировали результаты по степени изменения следующих антропометрических данных: окружность плеча в средней трети, окружность бедра в средней трети, размер кожной складки в околопупочной области, а также лабораторных данных: альбумин, общий белок, лимфоциты.

Ключевые слова: дети, гипотрофия, нутритивная поддержка, спинальная мышечная атрофия I типа, болезнь Верднига–Гоффмана.

Для цитирования: Балакирева Е.А., Слепухина А.В., Сериков П.В., Пученкова О.А., Михарева В.М., Багреева Ю.А. Нутритивная поддержка ребенка со спинальной мышечной атрофией Верднига–Гоффмана. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 72–75. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–72–75

Some of the severe manifestations of Werdnig–Hoffmann disease are the pseudobulbar and bulbar syndromes complicated by the hypotrophy of the various degrees of severity. The clinical case of the nutritional support for the child with grade II hypotrophy that complicated the course of Werdnig–Hoffmann disease in one-year-old child is presented. The purpose of this study is to assess the effect of Clinutren Junior high-calorie formula for children from 1 to 10 years of age on the growth and development of the child diagnosed with type I spinal muscular atrophy. The results were analyzed according to the degree of change in the following anthropometric data: mid-arm circumference, mid-hip circumference, the size of the skin fold in the periumbilical region, as well as laboratory data, as follows: albumin, total protein, lymphocytes.

Key words: children, hypotrophy, nutritional support, type I spinal muscular atrophy, Werdnig–Hoffmann disease.

For citation: Balakireva E.A., Slepukhina A.V., Serikov P.V., Puchenkova O.A., Mikhareva V.M., Bagreeva Yu.A. Nutritional Support for Child with Werdnig–Hoffmann Spinal Muscular Atrophy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 72–75 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–72–75

Спинальные мышечные атрофии – гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга [1].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Балакирева Елена Александровна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-3919-7045
e-mail: balakireva26@mail.ru

Слепухина Анна Витальевна – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-5058-2964

Сериков Павел Владимирович – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-6250-5416

Пученкова Олеся Андреевна – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-7657-0937

Михарева Вероника Михайловна – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-1710-5963

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85

Багреева Юлия Андреевна – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-7955-1005

Данная патология встречается с частотой 1 на 6000–10 000 новорожденных.

Характерными признаками спинальных мышечных атрофий является симптомокомплекс «вялого» ребенка: выраженная гипотония, арефлексия, фасцикуляции языка, затруднения при сосании, глотании, дыхании, ослабленный крик. Одним из тяжелых проявлений служит псевдобульбарный и бульбарный синдромы, осложняющиеся гипотрофией и белково-энергетической недостаточностью разной степени тяжести, в связи с этим подобным пациентам необходима высококалорийная нутритивная поддержка [2].

Нутритивная поддержка – комплекс мероприятий, направленных на обеспечение трофического гомеостаза с целью оптимизации структурно-функциональных и метаболических процессов организма, а также его адаптационных резервов [3, 4]. Выбор смесей для адекватного энтерального питания должен быть основан на данных клинического, инструментального и лабораторного обследования больных, связан с характером и тяжестью течения заболевания и степенью сохранности функций желудочно-кишечного тракта.

Клинический случай. В отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Детской областной клинической больницы г. Белгорода поступил мальчик М. в возрасте 1 года 10 мес. Основной диагноз: острая внебольничная левосторонняя тотальная пневмония. Осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность III степени. Бронхо-обструктивный синдром. Ателектаз левого легкого. Носитель трахеостомы (ТСТ). Фоновые заболевания: спинальная мышечная атрофия I типа (болезнь Верднига–Гоффмана). Псевдобульбарный синдром. Гипотрофия II степени. Ангипатия сетчатки ОУ. Вторичная кардиопатия.

Акушерский анамнез: ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза в первой половине беременности, железодефицитной анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода. Роды срочные, на 39–40-й неделе беременности, самопроизвольные.

Антропометрические данные при рождении: масса 3400 г, длина 54 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см. Оценка по шкале Апгар: 8/9 баллов, кричал сразу; к груди приложен в 1-е сутки. Со слов матери, ребенок вакцинирован в роддоме, далее — не привит. Психомоторное развитие: держит голову с 4 мес, попытка переворачиваться — с 5 мес, с 6 мес — регресс моторных навыков.

На основании типичной прогрессирующей клинической картины ребенку поставлен диагноз спинальной мышечной атрофии I типа, рекомендовано исследование ДНК, которое на момент поступления в стационар не проводилось по социальным и материальным причинам.

Генеалогический анализ: родословная не отягощена (со слов матери), пробанд имеет двух клинически здоровых сестер 2 и 4 лет.

При поступлении: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности III степени тяжести, неврологической симптоматики спинальной мышечной атрофии, гипотрофии II степени (дефицит массы тела 30%). Кожные покровы бледные, чистые, периоральный цианоз. Отеков нет. Подкожный жировой слой истончен на туловище и конечностях, тургор тканей снижен. Телосложение пропорциональное, питание понижено. Костно-мышечная система: колоколообразная форма грудной клетки, плосковальгусная стопа. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Слизистые оболочки бледно-розовые, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Щитовидная железа: эластичная, безболезненная, не увеличена. Органы дыхания: дыхание через нос, затруднено. Одышка, втяжение межреберных промежутков, яремной ямки. В легких дыхание ослабленное, с двух сторон, по всем полям больше слева, выслушиваются влажные мелкопузырчатые, крепитирующие хрипы слева. Перкуторно определя-

ется коробочный звук. Число дыханий 45 в минуту. Брюшной тип дыхания. Носитель трахеостомы. Сатурация 76–82%. Кислородозависим. Сердечно-сосудистая система: тоны приглушенные, ритмичные, тахикардия — 166 уд/мин. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. Органы пищеварения: язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул оформленный, склонность к запорам. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Мочевыделение свободное, безболезненное. Моча светлая, прозрачная.

Неврологический статус: состояние сознания — сопор. Черепные нервы — асимметрии не отмечается. Зрачковые рефлексы сохранены. Плечевой рефлекс снижен, низкое стояние небной занавески. Диффузная мышечная гипотония. Верхние конечности: двигательная активность снижена, сила снижена до 2 баллов (по 3-балльной шкале). Сухожильные рефлексы снижены. Нижние конечности: двигательная активность отсутствует, сила — 0 баллов. Нистагма нет.

По тяжести состояния пациенту проводилась искусственная вентиляция легких, патогенетическая и посиндромная терапия. В целях осуществления нутритивной поддержки была назначена высококалорийная смесь «Clinutren Junior» для детей от 1 года до 10 лет.

Мальчик находился под нашим наблюдением в стационаре в течение 64 дней. Первые 10 дней питание осуществлялось в ОРИТ высококалорийной смесью «Clinutren Junior» через назогастральный зонд (6 раз в день по 100 мл смеси). Энергетическая ценность одного приема пищи составила 102,8 ккал/431,2 кДж, за день ребенок получал 616,8 ккал/2587,2 кДж. Наблюдалось хорошее усвоение смеси «Clinutren Junior», патологические реакции, такие как метеоризм, неустойчивость стула, срыгивание, рвота не возникали.

При улучшении дыхательных функций ребенок был переведен в профильное отделение, где мать самостоятельно перевела его на питание стандартной смесью для детей до 3 лет. В связи с реинфекцией ОРВИ состояние пациента ухудшилось и он был снова переведен в ОРИТ для интенсивной терапии. С 20-го и до 64-го дня госпитализации мальчик снова питался высококалорийной смесью «Clinutren Junior».

В связи с крайне тяжелым состоянием ребенка, большим количеством аппаратуры, следящей и осуществляющей поддержку витальных функций, регулярное взвешивание ребенка в ОРИТ не представлялось возможным. Эффективность нутритивной поддержки оценивалась в соответствии с клиническими рекомендациями [5, 6]:

- по антропометрическим данным —
 - окружность плеча в средней трети,
 - окружность бедра в средней трети,
 - размер кожной складки в околопупочной области;

– по лабораторным показателям в крови –

- альбумин,
- общий белок,
- лимфоциты.

В связи с возрастными особенностями крови и генерализованной воспалительной реакцией мы сочли целесообразным оценить также динамическое изменение общего количества лейкоцитов.

Знаковыми временными точками динамического наблюдения нами были выбраны:

- исходные данные при поступлении;
- 10-е сутки госпитализации – перевод с «Clinutren Junior» на стандартную смесь;
- 20-е сутки госпитализации – перевод со стандартной смеси на «Clinutren Junior» в ОРИТ на фоне реинфицирования и ухудшения дыхательных функций;

– 34-е сутки госпитализации – перевод из ОРИТ в профильное отделение;

– 64-е сутки госпитализации – выписка.

Результаты динамического наблюдения по антропометрическим и лабораторным показателям представлены на рис. 1, 2. Как видно на рис. 1, до 10 сут наблюдался прирост всех антропометрических показателей в связи с переходом на высококалорийное питание «Clinutren Junior». К 20-м суткам виден регресс вследствие возвращения к стандартной смеси. Затем снова наблюдалось увеличение показателей вплоть до выписки (64-е сутки).

Изменения оцениваемых лабораторных показателей не были иллюстративными и носили нестабильный волнообразный характер, что связано с присоединением повторной респираторной инфекции

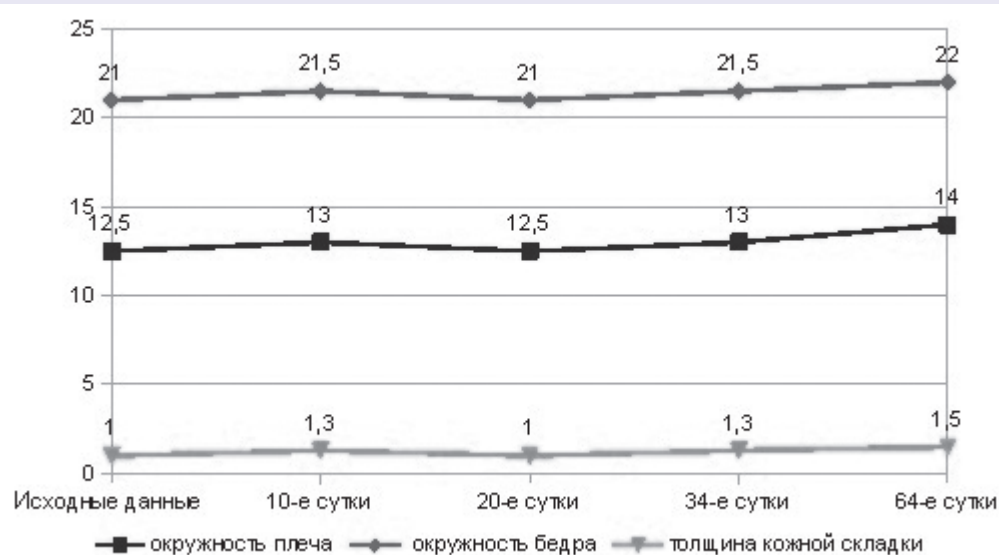


Рис. 1. Динамика антропометрических показателей. Составлено авторами.

Fig. 1. Dynamics of anthropometric data. Composed by the authors.

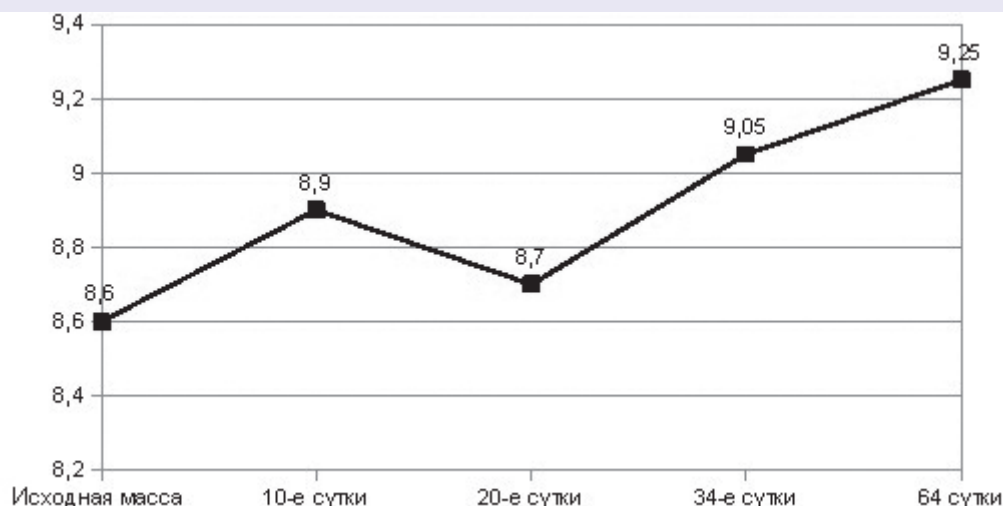


Рис. 2. Динамика массы тела (кг). Составлено авторами.

Fig. 2. Dynamics of body weight (kg). Composed by the authors.

и полиорганной недостаточностью, периодически нараставшей у ребенка во время длительного пребывания в стационаре. Стоит отметить, что на фоне приема высококалорийного питания происходил рост количества лимфоцитов по сравнению с исходным показателем, что косвенно служит благоприятным критерием и свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Масса тела ребенка увеличивалась до 10-х суток на фоне высококалорийного питания, затем наблюдалось падение показателей в связи с прекращением употребления «Clinutren Junior». С 20-х по 64-е сутки заметна прибавка в массе тела (см. рис. 2).

К моменту выписки на амбулаторный этап было получено генетическое подтверждение диагноза спинальной мышечной атрофии I типа у пациента (гомозиготная делеция экзонов 7–8 гена *SMN*) и высокой степени вероятности гетерозиготного носительства у обоих родителей.

Приведенные нами данные отражают эффективность применения высококалорийного питания «Clinutren Junior» у ребенка с гипотрофией II степени, осложнившей течение редкого заболевания – спинальной мышечной атрофии I типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Побединская А.И., Буянова Г.В., Масленникова Н.В., Смирнов Д.С. Спинальные мышечные атрофии детского возраста. Педиатрический вестник Южного Урала 2015; 2: 78–82. [Pobedinskaja A.I., Bujanova G.V., Maslennikova N.V., Smirnov D.S. Spinal muscular atrophy of children. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala* 2015; 2: 78–82. (in Russ.)]
2. Германенко О.Ю., Савва Н.Н. Спинальная мышечная атрофия: что дальше? Москва: Проспект, 2018; 8–11. [Germanenko O.Yu., Savva N.N. Spinal muscular atrophy: what's next? Moscow: Prospekt, 2018; 8–11. (in Russ.)]
3. Esteveño-Costa J. Artificial nutrition in children (I): enteral access. *Acta Med Port* 2014; 27(5): 634–640.
4. Сорвачева Т.Н., Евдокимова Т.А., Пыр'ева Е.А., Волкова Л.Ю. Недостаточность питания у детей раннего возраста, принципы нутритивной поддержки. Российский педиатрический журнал 2015; 18(2): 47–53. [Sorvacheva T.N., Evdokimova T.A., Pyr'eva E.A., Volkova L.Yu. Malnutrition in young children. principles of nutritional support. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal* 2015; 18(2): 47–53. (in Russ.)]
5. Барабаш Н.А., Станкевич С.С., Михалев Е.В., Лошкова Е.В. Нутритивная поддержка при дефицитных состояниях у детей. Пособие для врачей. Томск, 2015; 64. [Barabash N.A., Stankevich S.S., Mihalev E.V., Loshkova E.V. Nutritional support for deficient conditions in children. Manual for doctors. Tomsk, 2015; 64. (in Russ.)]
6. Приложение 5 к приказу Минздрава РФ от 5.08.2003г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ». URL: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-prikaz-n330-ot05082003-h748685/> [Appendix 5 Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 5.08.2003 No. 330 «On measures to improve medical nutrition in medical institutions of the Russian Federation». URL: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-prikaz-n330-ot05082003-h748685/> (in Russ.)]

Поступила: 17.08.20

Received on: 2020.08.17

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.

Синдром Барде—Бидля

Е.А. Потрохова, М.Л. Бабаян, Л.С. Балева, М.П. Сафонова, А.Е. Сипягина

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

Bardet—Biedl Syndrome

Е.А. Potrokhova, M.L. Babayan, L.S. Baleva, M.P. Safonova, A.E. Sipyagina

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

Синдром Барде—Бидля — редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий, имеющее полиморфные клинические симптомы, включая дистрофию сетчатки, ожирение, полидактилию, задержку психического развития, гипогонадизм, дисфункцию почек. Плейотропные эффекты вызваны дефектами генов, кодирующих белки, ответственные за функционирование ресничек. В статье затрагиваются вопросы клинических особенностей, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения данного заболевания. Клинический случай демонстрирует пациента с синдромом Барде—Бидля, проявляющимся дистрофией сетчатки, ожирением, брахи-, син- и клинодактилией, гипогенитализмом, задержкой психического развития и сопутствующим гипотиреозом. По результатам молекулярно-генетического исследования у ребенка выявлены мутации в экзоне 2 гена *BBS10* с.271dupT и с.583G>A (p.G180E) в компаунд-гетерозиготном состоянии, унаследованные соответственно от отца и матери — здоровых носителей.

Ключевые слова: дети, синдром Барде—Бидля, цилиопатия, ген *BBS10*, клинический случай.

Для цитирования: Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде—Бидля. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 76–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83

The Bardet—Biedl syndrome is a rare autosomal recessive disease of the group of ciliopathies with polymorphic clinical symptoms including the retinal degeneration, obesity, polydactyly, mental retardation, hypogonadism, and renal dysfunction. The Pleiotropic effects are caused by the defects in genes encoding the proteins responsible for the functioning of cilia. The Article addresses the issues of the clinical features, diagnosis, differential diagnosis and treatment of this disease. The clinical case demonstrates the patient with Bardet—Biedl syndrome, manifested by the retinal degeneration, obesity, brachydactyly, syndactyly and clinodactyly, hypogonitalism, mental retardation and concomitant hypothyroidism. As per results of the molecular genetic testing, the child was found having the mutations in exon 2 of *BBS10* gene c.271dupT and c.583G>A (p.G180E) in the compound heterozygous condition, inherited from the father and mother, respectively, that are the healthy carriers.

Key words: children, Bardet—Biedl syndrome, ciliopathy, *BBS10* gene, clinical case.

For citation: Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Bardet—Biedl Syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(6): 76–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83

Синдром Барде—Бидля (англ. Bardet—Biedl syndrome, OMIM 209900) — клинически и генетически гетерогенная, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу цилиопатия, характеризующаяся дистрофией сетчатки, ожирением, полидактилией, задержкой психического развития, гипогонадизмом,

дисфункцией почек. Первое упоминание об этом заболевании относится к 1866 г., когда английский офтальмолог J.Z. Laurence и американский офтальмолог R.C. Moon описали семью с пигментным ретинитом, ожирением и умственными нарушениями, у пострадавших членов которой впоследствии развился спастический парализ [1]. В 1920 и 1922 гг. соответственно французский врач G. Bardet [2] и венгерский эндокринолог A. Biedl [3] независимо друг от друга описали две семьи с ожирением, пигментным ретинитом и полидактилией. С 1925 г. считалось, что перечисленные случаи относятся к одному заболеванию, получившему эпонимическое название «синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля». На протяжении нескольких десятилетий в мировой литературе велась полемика о клиническом и генетическом полиморфизме синдрома. В конце XX века было принято решение о выделении двух вариантов: синдрома Лоуренса—Муна и синдрома Барде—Бидля. При этом клиническими особенностями первого служат спастическая параплегия и отсутствие полидактилии [4, 5]. Вместе с тем следует отметить,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Потрохова Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, e-mail: potrokhova@pedklin.ru

Бабаян Маргарита Леоновна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сафонова Манушак Петросовна — к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

что известные мутации одних и тех же генов нередко встречаются при обоих вариантах, и это позволяет усомниться в правильности принятого решения. В настоящее время заболевание известно как синдром Барде–Бидля [6].

Распространенность заболевания значительно варьирует в различных группах населения. Наиболее часто синдром Барде–Бидля встречается в закрытых популяциях острова Ньюфаундленд и кланах бедуинов Кувейта и Саудовской Аравии — 1: 13 500 и 1: 16 000 соответственно [7, 8], среди арабов его распространенность составляет 1: 65 000 [9], наиболее редко — с частотой 1: 140 000 и 1: 160 000 — синдром регистрируется среди жителей Северной Америки и Европы [10, 11].

Синдром Барде–Бидля относится к цилиопатиям — группе заболеваний, связанных с нарушением функции ресничек. Оно развивается вследствие дефектов в генах *BBS*, которые кодируют белки, регулирующие функцию ресничек. Реснички широко представлены в различных органах и тканях организма млекопитающих, в том числе человека, и делятся на первичные (ранее так называемые неподвижные) и вторичные (подвижные). Вторичные реснички представлены аксонемой, состоящей из 9 пар микротрубочек по периферии и двух пар центральных микротрубочек. У первичных ресничек центральная пара микротрубочек, необходимая для мобилизации, отсутствует, их двигательная активность ограничена движением вокруг своей оси. Несмотря на отсутствие дренажной функции, первичные реснички участвуют в клеточной передаче сигналов, ориентации плоскости деления, органогенезе и гомеостазе [12].

При синдроме Барде–Бидля нарушается функционирование первичных ресничек. Большое содержание неподвижных ресничек в различных органах и тканях (фоторецепторы, киноцилии, остециты, клетки почечного эпителия, клетки желчевыводящих и панкреатических протоков) и их многофункциональность объясняют большое разнообразие клинических симптомов при данном заболевании (в скобках указана распространенность некоторых симптомов согласно E. Forsythe и соавт. [6]):

- поражение глаз — дистрофия сетчатки (93%), миопия, астигматизм, косоглазие, катаракта;
- изменения конечностей — полидактилия (63–81%), брахидактилия (46–100%), синдактилия (8–95%);
- эндокринные нарушения — ожирение (72–92%), гипогонадизм мужской (59–98%), сахарный диабет (6–48%), гиперхолестеринемия, низкий рост, несхарный диабет;
- снижение интеллекта (53%), задержка речевого развития (59–91%), дефекты речи (54–81%);
- дисфункция почек — поликистоз, гидронефроз, аномалии почки (68%);
- неврологические нарушения — атаксия/нарушения координации (40–86%), анозмия/гипосмия (60%);

- аномалии зубов (51%);
- фиброз печени;
- врожденные пороки сердца (7%).

Широкий спектр клинических симптомов при синдроме Барде–Бидля демонстрирует клинический случай пациента А., 2008 года рождения, поступившего в Институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в 2016 г. с жалобами на запоры, избыточную массу тела, отставание в умственном развитии, снижение остроты зрения.

Ребенок от здоровых родителей, I, благоприятно протекавшей беременности, срочных физиологических родов, масса при рождении 3800 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родословная отягощена по ряду заболеваний: у матери диагностированы миопия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, полиноз, у отца — сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, узлы щитовидной железы; по линии матери у бабушки — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, подагра; по линии отца у бабушки — сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, узлы щитовидной железы; у дедушки — рак простаты.

Из анамнеза известно, что манифестация признаков заболевания происходила постепенно: при рождении были диагностированы множественные аномалии развития — брахидактилия, частичная синдактилия, клинодактилия, высокое небо, гипертелоризм сосков, короткая шея, монголоидный разрез глаз, гипоспадия. С раннего возраста отмечались запоры, задержка психоречевого развития (речь по слогам с 3 лет, фразовая — с 4 лет), избыточная масса тела, достигшая стадии ожирения легкой степени к возрасту 4 лет и неуклонно прогрессирующая впоследствии. В 3 года проведено оперативное лечение гипоспадии. В возрасте 4 лет диагностирован гипотиреоз, назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 37,5 мкг/сут, которая в возрасте 5 лет была снижена до 25 мкг/сут, в возрасте 7 лет препарат отменен. С 6 лет наблюдается снижение остроты зрения.

По данным объективного осмотра обращали внимание множественные перечисленные аномалии развития; ожирение умеренной степени: масса 37,5 кг; >97-го перцентиля; рост 123 см; 50-й перцентиль; индекс массы тела (ИМТ) 24,8 кг/м², SDS ИМТ +3,6; костные деформации (вальгусная деформация нижних конечностей, гиперлордоз, плоскостопие); аномалии развития зубов; гипогенитализм; патология органов зрения; отставание умственного развития.

По результатам лабораторных методов исследования выявлены дислипидемия (повышение уровня триглицеридов до 2,16 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 3,83 ммоль/л, коэффициента атерогенности до 3,3), незначительное повышение уровня тиреотропного гормона до 5,65 мМЕ/мл при референсных значениях до 5,57 и нормальных уровнях свободных

Т3 и Т4; по данным глюкозотолерантного теста определена нормогликемия, уровень инсулина в норме. Исследование функций почек (фильтрационной, концентрационной, выделительной, секреторной) не выявило отклонений, уровень микроальбумина в моче соответствовал референсным значениям.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек диагностированы гепатомегалия, участки стеатоза, диффузные изменения поджелудочной железы, единичные кальцинаты в паренхиме обеих почек (немногочисленные гиперэхогенные включения до 0,3 см). УЗИ щитовидной железы: объем железы 3,8 см³. Магнитно-резонансная томография головного мозга — очаговых изменений интенсивности сигнала от вещества головного мозга не выявлено. Данные электроэнцефалографии — в пределах возрастной нормы. При эхокардиографии признаки пороков сердца не выявлены, обнаружены диагональные трабекулы в левом желудочке. По результатам суточного мониторингирования артериального давления признаков систолической артериальной гипертензии не выявлено. При осмотре глазного дна: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды незначительно сужены; по всей сетчатке, включая макулу, выраженное нарушение пигментации в виде крапчатости, рефлекс в макулярной области нечеткие.

Проводилась дифференциальная диагностика, включающая группу наследственных заболеваний, сопровождающихся ожирением, умственной отсталостью и патологией органов зрения, прежде всего синдром Прадера—Вилли и синдром Барде—Бидля. Согласно данным молекулярного цитогенетического анализа выявлен вариант нормального кариотипа — 46 XY 1qh+ 9phqh 16qh—. С целью исключения синдрома Прадера—Вилли было проведено молекулярно-генетическое исследование промоторной области гена *SNRPN* (хромосома 15q11.2), в результате которого аномальное метилирование в изучаемой зоне не обнаружено. Для диагностики синдрома Барде—Бидля применяли метод прямого автоматического секвенирования с исследованием образца ДНК в гене *BBS1* (экзон 12) и гене *BBS10* (экзон 2), где, по данным литературы, локализуются наиболее частые мутации, ассоциированные с заболеванием. По результатам исследования были обнаружены патогенные варианты в экзоне 2 гена *BBS10*

с.271dupT и с.583G>A (p.G180E) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать у пациента синдром Барде—Бидля. С целью валидации результатов молекулярно-генетического исследования проводилось секвенирование по Сэнгеру указанных генов у членов семьи (табл. 1). Родители ребенка оказались здоровыми носителями двух различных мутаций в гене *BBS10*, младшая сестра проба, родившаяся в 2018 г., унаследовала мутацию отца в гетерозиготном состоянии и также является здоровым носителем.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов молекулярно-генетического исследования ребенку выставлен диагноз: синдром Барде—Бидля (*BBS10*: с.539G>A, с.271dupT): ожирение III степени, дистрофия сетчатки, единичные кальцинаты в паренхиме обеих почек, снижение интеллекта, гипогенитализм, оперированная гипоспадия, брахидактилия, клинодактилия, синдактилия. Осложнения: стеатогепатоз. Дислипидемия. Сопутствующий диагноз: гипотиреоз, медикаментозная субкомпенсация. Хронические запоры, компенсированная форма. Ребенку были рекомендованы гипокалорийная диета, соблюдение питьевого режима, дозированная физическая нагрузка, контроль массы тела, с гепатопротекторной целью назначена урсodeзоксихолевая кислота в суточной дозе 10 мг/кг/сут, возобновлена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут.

Как указывалось ранее, синдром Барде—Бидля относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время описан 21 ген, ответственный за развитие этого заболевания (табл. 2).

Мутации в генах *BBS1–BBS18* составляют 70–80% [13] всех случаев развития синдрома Барде—Бидля (рис. 1). Частота мутаций в описанных генах различается в популяциях. Так, у пациентов северо-европейского происхождения удельный вес мутаций, локализованных в генах *BBS1* и *BBS10*, составляет 40–50% [15], в то время как в азиатской популяции наиболее часто затронуты гены *BBS3* и *BBS9* [16, 17].

Гены, ответственные за развитие синдрома Барде—Бидля, могут также вызывать другие цилиопатии. Классическим примером служит ген *BBS14* (белок CEP290), мутации в котором встречаются не только

Таблица 1. Результаты генетического исследования членов семьи
Table 1. The results of a genetic study of family members

Члены семьи	<i>BBS1</i>	<i>BBS10</i>	Примечание
Отец	—	с.271dupT	Гетерозиготное состояние
Мать	—	с.539G>A	Гетерозиготное состояние
Пробанд	—	с.539G>A с.271dupT	Компаунд-гетерозиготное состояние
Сестра	—	с.271dupT	Гетерозиготное состояние

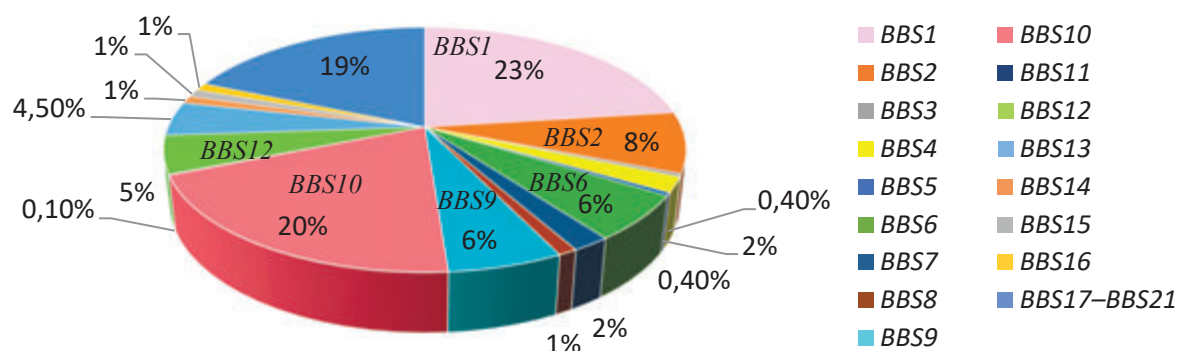


Рис. 1. Частота мутаций в генах *BBS* при синдроме Барде–Бидля в европейской популяции [14].
Fig. 1. The frequency of mutations in the *BBS* genes with Bardet–Biedl syndrome in the European population [14].

при синдроме Барде—Бидля, но и при синдроме Жубера, врожденном амаврозе Лебера, синдромах Меккеля и Сениора—Локена [18]. В то же время недавние генетические исследования показали, что мутации в генах, участвующих в формировании других цилиопатий, также могут вызывать синдром Барде—Бидля.

В частности, мутации гена *ALMS1*, ассоциированные с синдромом Альстрема, встречаются у 4,2% пациентов с синдромом Барде–Бидля [17, 19].

В недавних исследованиях показаны роль триал-лелизма [20], эпистаза [21] и доминантно-негативного эффекта [22], которые предполагают отличные

Таблица 2. Гены, ответственные за развитие синдрома Барде–Бидля (база OMIM)
Table 2. Known genes causing Bardet–Biedl Syndrome (OMIM)

№ п/п	Символ гена	Хромосомный локус	Белок	Функция
1	<i>BBS1</i>	11q13.2	BBS1	Формирование BBSome-комплекса ¹
2	<i>BBS2</i>	16q13	BBS2	Формирование BBSome-комплекса
3	<i>BBS3</i>	3q11.2	ARL6	Регуляция внутриклеточного транспорта
4	<i>BBS4</i>	15q24.1	BBS4	Формирование BBSome-комплекса
5	<i>BBS5</i>	2q31.1	BBS5	Формирование BBSome-комплекса
6	<i>BBS6</i>	20p12.2	MKKS	Формирование BBSome-комплекса
7	<i>BBS7 (BBS2L1)</i>	4q27	BBS7	Формирование BBSome-комплекса
8	<i>BBS8 (RP51)</i>	14q31.3	TTC8	Формирование BBSome-комплекса
9	<i>BBS9</i>	7p14.3	PTHB1	Формирование BBSome-комплекса
10	<i>BBS10 (C12orf58)</i>	12q21.2	—	Формирование шаперонового комплекса
11	<i>BBS11</i>	9q33.1	TRIM32	E3 убиквитин-комплекс
12	<i>BBS12 (C4orf24)</i>	4q27	—	Шапероновый комплекс
13	<i>BBS13</i>	17q22	MKS1	Формирование ресничек и эпителиальный морфогенез
14	<i>BBS14</i>	12q21.32	CEP290/NPHP6/LCA10	Ассоциированный с микротрубочками белковый транспорт
15	<i>BBS15</i>	2p15	WDPCP/FRITZ	Регулирование клеточной полярности и клеточной миграции
16	<i>BBS16</i>	1q43–q44	SDCCA/G8	Регулирование клеточной полярности
17	<i>BBS17</i>	3p21.31	LZTFL1	Негативная регуляция BBSome-транспорта
18	<i>BBS18</i>	10q25.2	BBIP1/10	Цилиогенез, стабилизация микротрубочек
19	<i>BBS19</i>	22q12.3	IFT27	Внутрижутиковый транспорт, деление клеток
20	<i>BBS20</i>	9p21.2	IFT27	Цилиогенез, капиллярный морфогенез
21	<i>BBS21 (C8orf37)</i>	8q22.1	—	Внутриклеточный транспорт

Примечание: BBSome – транспортный белковый комплекс ресничек.

от классического варианты наследования и объясняют в ряде случаев здоровое носительство гомозиготных мутаций в клинически значимых генах, с одной стороны, и манифестацию заболевания у гетерозиготных носителей мутаций гена *BBS*, с другой стороны.

При изучении корреляций между генотипом и фенотипом было отмечено, что больные, имеющие мутации в гене *BBS10*, характеризуются выраженным прогрессирующим ожирением, урогенитальными аномалиями и тяжелым поражением почек [23, 24]. У пациента, представленного в данной публикации, мутации в гене *BBS10* сопровождались прогрессирующим ожирением, аномалией урогенитального тракта, но отсутствием тяжелой патологии почек, что, вероятно, связано с компаунд-гетерозиготным состоянием.

Все описанные в настоящее время гены, ассоциированные с синдромом Барде–Бидля, участвуют в функционировании ресничек, мутации этих генов ведут к снижению активности кодируемых белков, определяя широкий спектр клинических проявлений.

В 2006 г. J.L. Badano и соавт. [25] разработали диагностические критерии синдрома Барде–Бидля, позволяющие диагностировать заболевание по клиническим признакам. К основным критериям отнесены дистрофия сетчатки, изменения конечностей (поли-, брахи-, синдактилия), ожирение, снижение интеллекта, гипогонадизм мужской, дисфункция почек; к дополнительным – фиброз печени, эндокринные нарушения (сахарный диабет), гиперхолестеринемия, низкий рост, задержка речевого развития, дефекты речи. Для постановки диагноза

необходимо иметь 3 основных и 2 дополнительных или 4 основных признака.

Дифференциальная диагностика синдрома Барде–Бидля проводится в двух диагностических рядах: в ряду заболеваний с учетом ведущего клинического синдрома – ожирения (табл. 3) и в ряду заболеваний, относящихся к группе цилиопатий. Среди заболеваний, проявляющихся ожирением, наиболее часто приходится дифференцировать с синдромом Прадера–Вилли, имеющим много общих с синдромом Барде–Бидля клинических признаков: гипогонадизм, патология органов зрения, умственная отсталость. Среди основных отличительных признаков синдрома Прадера–Вилли выраженная мышечная гипотония, более частая низкорослость, отсутствие полидактилии и пигментного ретинита. Более трудоемкий процесс – дифференциация заболевания внутри группы цилиопатий, сопровождающихся поражением скелета, почек и глаз (рис. 2, табл. 4).

Лечение больных с синдромом Барде–Бидля в настоящее время остается симптоматическим. Ведущая роль принадлежит борьбе с ожирением и метаболическим синдромом. Пациентам рекомендуются постоянный контроль массы тела, гипокалорийное питание, дозированная физическая нагрузка. Лекарственная терапия ожирения у детей ограничена, с 12 лет разрешен препарат орлистат – ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. При развитии сахарного диабета, наряду с диетологической коррекцией, предполагающей ограничение употреб-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика синдрома Барде–Бидля

Table 3. Differential diagnosis of Bardet–Biedl syndrome

Симптом	Синдром Барде–Бидля	Синдром Прадера–Вилли	Синдром Биомонда II	Синдром Козена	Экзогенно-конституциональное ожирение
Ожирение	+	+	+	+	+
Манифестация ожирения	С рождения	С раннего возраста		Со школьного возраста	С раннего возраста
Аномалии скелета	Полидактилия	Долихоцефалия, клинодактилия, синдактилия, сколиоз	Кифосколиоз, пороки развития таза, полидактилия, синдактилия	Гипоплазия верхней челюсти, узкие кисти и стопы, сколиоз	–
Патология почек	+	–	–	–	–
Гипогонадизм	+	+	+	–	–
Патология зрения	Пигментный ретинит	Страбизм	Колобома, атрофия стромы радужки	Прогрессирующая миопия, дистрофия сетчатки	–
Умственная отсталость	+	+	+	+	–
Низкорослость	–/+	+	–	+	–
Неврологические расстройства	Атаксия	Мышечная гипотония, эпилепсия	Головокружения, эпилепсия	Мышечная гипотония, эпилепсия	–

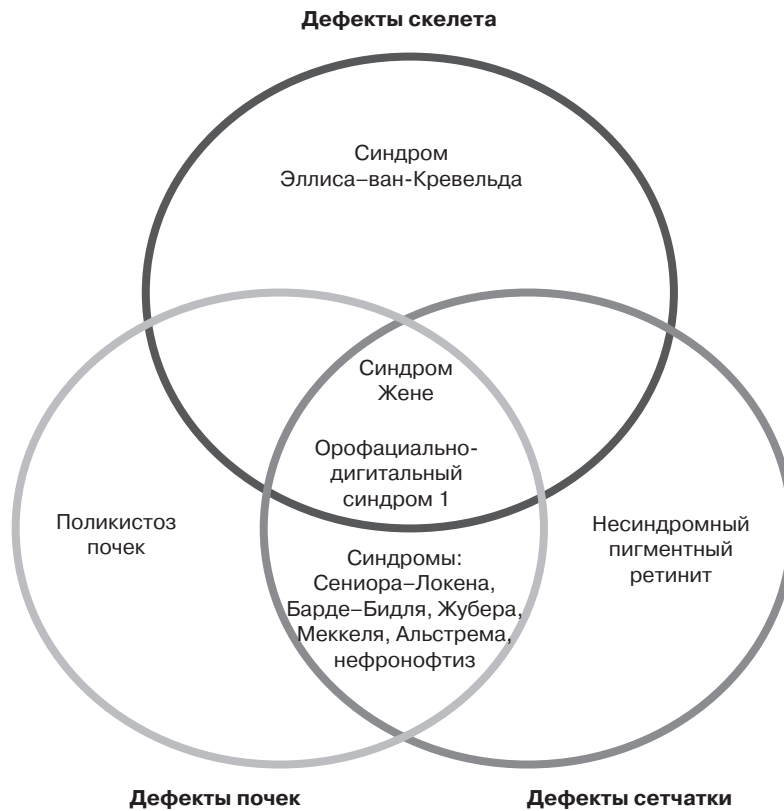


Рис. 2. Области перекреста клинических синдромов при различных цилиопатиях [26].

Fig. 2. Clinical overlap between the ciliopathies.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика цилиопатий [26]

Table 4. Differential diagnosis of the ciliopathies

Клинические проявления	Синдром Барде–Бидля	Синдром Меккеля	Синдром Жубера	Нефронофтиз	Синдром Сениора–Локена	Синдром Жене	Орофациально-дигитальный синдром 1-го типа	Синдром Эллиса–ван-Кревельда	Синдром Альстрема	Поликистоз почек
Кисты в почках	+	+	+	+	+	+	+		+	
Гепатобилиарные заболевания	+	+	+	+	+	+	+		+	
Дефекты латерализации	+	+		+		+				
Полидактилия	+	+	+			+	+	+		
Агенезия мозолистого тела	+	+	+			+	+		+	
Когнитивные нарушения	+	+	+			+	+	+		
Дистрофия сетчатки	+	+	+		+	+			+	
Дефекты задней черепной ямки	+	+	+			+		+		
Дефекты скелета						+	+	+		
Ожирение	+								+	

ления продуктов, богатых легкоусвояемыми углеводами, рассматривается вопрос о назначении детям старше 10 лет лекарственного препарата метформин гипогликемического действия.

Большую проблему для пациентов с синдромом Барде–Бидля в плане прогноза составляет прогрессирующая патология органов зрения и почек. Так, по данным литературы, слепота развивается у 98% пациентов к третьему десятилетию жизни [11], а у 8% пациентов диагностируется терминальная стадия хронической почечной недостаточности, при которой требуется диализ или трансплантация органа, при этом в большинстве случаев — в детском возрасте [27].

В настоящее время не существует эффективного лечения ассоциированной с синдромом Барде–Бидля дегенерации сетчатки и прогрессирующего снижения зрения, однако ведутся интенсивные разработки в этом направлении. Один из перспективных методов лечения ретинопатии при некоторых наследственных заболеваниях — генная терапия. В 2018 г. получено одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) применения препарата

«Лукстурна», представляющего аденоассоциированный вирусный вектор генной терапии для лечения пациентов с мутацией гена *RPE65*. Предполагается, что для отдельных пациентов с синдромом Барде–Бидля этот препарат будет также эффективным. Для лечения кистозной патологии почек по результатам экспериментальных исследований перспективным кандидатом считается рапамицин — ингибитор mTOR-сигнальных путей, приводящий к замедлению цистогенеза. Среди других возможностей таргетной терапии широко обсуждается использование агониста рецептора меланокортина в качестве потенциального терапевтического вмешательства против ожирения [6].

Таким образом, синдром Барде–Бидля как редкая наследственная цилиопатия имеет ряд клинических особенностей (плейотропность, вариабельность клинических симптомов) и особенностей наследования, что обуславливает трудность его диагностики. При медицинском наблюдении пациентов требуются мультидисциплинарный подход и использование молекулярно-генетических методов на ранних этапах диагностического поиска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Laurence J.Z., Moon R.C. Four cases of 'retinitis pigmentosa' occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Obes Res* 1995; 3: 400–403. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00166.x
2. Bardet G. On congenital obesity syndrome with polydactyly and retinitis pigmentosa (a contribution to the study of clinical forms of hypophyseal obesity). *Obes Res* 1995; 3: 387–399. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00165.x
3. Biedl A. A pair of siblings with adiposo-genital dystrophy. *Obes Res* 1995; 3: 404. DOI:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00167.x
4. Abdulla A.B., Niloy A.A., Shah T.A., Biswas S.K., Imran A.K., Murshed K.M. et al. Laurence Moon Bardet Biedl syndrome. *Mymensingh Med J* 2009; 18(1 Suppl): 124–128.
5. Blacque O.E., Leroux M.R. Bardet-Biedl syndrome: An emerging pathomechanism of intracellular transport. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2145–2161. DOI: 10.1007/s00018-006-6180-x
6. Forsythe E., Kenny J., Bacchelli C., Beales P.L. Managing Bardet–Biedl Syndrome — Now and in the Future. *Front Pediatr* 2018; 6(23): 1–8. DOI: 10.3389/fped.2018.00023
7. Farag T.I., Teebi A.S. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet* 1989; 36: 463–467. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb03378.x
8. Fan Y., Rahman P., Peddle L., Hefferton D., Gladney N., Moore S.J. et al. Bardet-Biedl syndrome 1 genotype and obesity in the Newfoundland population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 680–684. DOI: 10.1002/ajmg.a.30406
9. Cherian M.P., Al-Sanna'a N.A. Clinical spectrum of Bardet-Biedl syndrome among four Saudi Arabian families. *Clin Dysmorphol* 2009; 18: 188–194. DOI: 10.1097/MCD.0b013e32832e4657
10. Pearce W.G., Gillan J.G., Brosseau L. Bardet–Biedl syndrome and retinitis punctata albescens in an isolated northern Canadian community. *Can J Ophthalmol* 1984; 19(3): 115–118.
11. Beales P.L., Elcioglu N., Woolf A.S., Parker D., Flint F.A. New criteria for improved diagnosis of Bardet–Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36: 437–446.
12. Satir P., Pedersen L.B., Christensen S.T. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123(4): 499–503. DOI: 10.1242/jcs.050377
13. M'hamedi O., Ouertani I., Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet–biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014; 5: 51–56. DOI: 10.1159/000357054
14. Suspitsin E.N., Imanyantov E.N. Bardet–Biedl Syndrome. *Mol Syndromol* 2016; 7(2): 62–71. DOI: 10.1159/000445491
15. Harville H.M., Held S., Diaz-Font A., Davis E.E., Dipilas B.H., Lewis R.A. et al. Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010; 47: 262–267. DOI: 10.1136/jmg.2009.071365
16. Abu Safieh L., Aldahmesh M.A., Shamseldin H., Hashem M., Shaheen R., Alkuraya H. et al. Clinical and molecular characterisation of Bardet–Biedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010; 47: 236–241. DOI: 10.1136/jmg.2009.070755
17. Sathya Priya C., Sen P., Umashankar V., Gupta N., Kabra M., Kumaramanickavel G. et al. Mutation spectrum in BBS genes guided by homozygosity mapping in an Indian cohort. *Clin Genet* 2015; 87: 161–166. DOI: 10.1111/cge.12342
18. Mitchison H.M., Valente E.M. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol* 2017; 241(2): 294–309. DOI: 10.1002/path.4843
19. Aliferis K., Hellé S., Gyapay G., Duchatelet S., Stoetzel C., Mandel J.L. et al. Differentiating Alström from Bardet–Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet* 2012; 33: 18–22. DOI: 10.3109/13816810.2011.620055

20. Beales P.L., Badano J.L., Ross A.J., Ansley S.J., Hoskins B.E., Kirsten B. *et al.* Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet–Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1187–1199. DOI:10.1086/375178
21. Xu L., Jiang H., Chen H., Gu Z. Genetic architecture of growth traits revealed by global epistatic interactions. *Genome Biol Evol* 2011; 3: 909–914. DOI: 10.1093/gbe/evr065
22. Zaghloul N.A., Liu Y., Gerdes J.M., Gascue C., Oh E.C., Leitch C.C. *et al.* Functional analyses of variants reveal a significant role for dominant negative and common alleles in oligogenic Bardet–Biedl syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 10602–10607. DOI: 10.1073/pnas.1000219107
23. Feuillan P.P., Ng D., Han J.C., Sapp J.C., Wetsch K., Spaulding E. *et al.* Patients with Bardet–Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 528–535. DOI: 10.1210/jc.2010-2290
24. Imhoff O., Marion V., Stoetzel C., Durand M., Holder M., Sigaudy S. *et al.* Bardet–Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 22–29. DOI: 10.2215/CJN.03320410
25. Badano J.L., Leitch C.C., Ansley S.J., May-Simera H., Lawson S., Lewis R.A. *et al.* Dissection of epistasis in oligogenic Bardet–Biedl syndrome. *Nature* 2006; 439: 326–330. DOI: 10.1038/nature04370
26. Quinlan R.J., Tobin J.L., Beales P.L. *Modeling Ciliopathies: Primary Cilia in Development and Disease*. New York, 2008; 249–310.
27. Forsythe E., Sparks K., Best S., Borrows S., Hoskins B., Sabir A. *et al.* Risk factors for severe renal disease in Bardet–Biedl syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 963–970. DOI: 10.1681/ASN.2015091029

Поступила: 28.08.20

Received on: 2020.08.28

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.

Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло — редкое моногенное заболевание соединительной ткани

А.Н. Семячкина¹, Е.А. Николаева¹, И.С. Данцев¹, Л.П. Меликян¹, М.С. Павлова²

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

²Танатологическое отделение №1 Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Vascular Type of Ehlers–Danlos Syndrome — a Rare Monogenic Connective Tissue Disease

A.N. Semyachkina¹, E.A. Nikolaeva¹, I.S. Dantsev¹, L.P. Melikyan¹, M.S. Pavlova²

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

²Thanatology Department No.1 of the Bureau of forensic medical examination of Department of Healthcare, Moscow, Russia

Синдром Элерса–Данло — редкое (орфанное) заболевание, характеризующееся дисплазией соединительной ткани, хрупкостью кровеносных сосудов и тканей и вариабельной клинической картиной. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло, относящийся к группе А, согласно классификации 2017 г. обусловлен мутациями в гене альфа-1-цепи коллагена III типа COL3A1. Заболевание отличается высокой летальностью пациентов вследствие спонтанных разрывов стенок сосудов и полых внутренних органов. Международным Консорциумом (2017) разработаны критерии клинической диагностики сосудистого типа синдрома Элерса–Данло.

Представлено клиническое наблюдение пациента 16 лет мужского пола с синдромом Элерса–Данло сосудистого типа. При молекулярно-генетическом исследовании у ребенка выявлена ранее описанная патогенная мутация сайта-сплайсинга p.Gly798_Pro815del гена COL3A1, связанная с тяжелым течением заболевания. Несмотря на комплекс лечебных мероприятий, направленных на укрепление сосудистой стенки, стимуляцию и нормализацию энергетического и минерального обмена, через 10 мес наступил летальный исход вследствие разрыва аорты и почечной артерии. Приведено заключение судебно-медицинской экспертизы. Результаты представленного наблюдения свидетельствуют, что во избежание пропуска больных целесообразно пересмотреть минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза.

Ключевые слова: дети, синдром Элерса–Данло, сосудистый тип, ген COL3A1, мутация p.Gly798_Pro815del, критерии диагностики, разрывы стенок сосудов.

Для цитирования: Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С., Меликян Л.П., Павлова М.С. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло — редкое моногенное заболевание соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90

The Ehlers–Danlos syndrome is a rare (orphan) disease characterized by the connective tissue dysplasia, fragility of the blood vessels and tissues, and variable clinical pattern. The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome, which belongs to Group A according to the classification of 2017, is caused by the mutations in gene of alpha-1 chain of type III collagen COL3A1. The disease is characterized by the high mortality rate of the patients due to the spontaneous ruptures of the vascular walls and hollow viscera. The International Consortium (2017) developed the criteria for the clinical diagnosis of the vascular type of Ehlers — Danlos syndrome.

The clinical case of the 16-year-old male patient with vascular type of Ehlers — Danlos syndrome is presented. The molecular genetic testing revealed in the child the previously described pathogenic mutation of splice site p.Gly798_Pro815del of COL3A1 gene associated with the severe course of the disease. In spite of the set of therapy measures aimed at the vascular reinforcement, stimulation and normalization of energy and mineral metabolism, the death occurred in 10 months due to the rupture of the aorta and renal artery. The Conclusion of the forensic medical examination is presented. The results of the care presented indicate that in order to avoid the omission of patients, it is advisable to revise the minimum set of signs required for the clinical diagnosis.

Key words: children, Ehlers–Danlos syndrome, vascular type, COL3A1 gene, mutation p.Gly798_Pro815del, diagnostic criteria, rupture of vessel walls.

For citation: Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S., Melikyan L.P., Pavlova M.S. Vascular Type of Ehlers–Danlos Syndrome — a Rare Monogenic Connective Tissue Disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791 e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Меликян Люся Петросовна — науч. сотр. отдела клинической генетики

Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2029-9890

Данцев Илья Сергеевич — врач-генетик педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4024-5171

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Павлова Мария Сергеевна — судебно-медицинский эксперт Танатологического отделения №1 Бюро судебно-медицинской экспертизы 115516 Москва, Тарный проезд, д. 3, стр. 2

Синдром Элерса–Данло – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся повышенной растяжимостью кожи, гипермобильностью суставов, хрупкостью кровеносных сосудов и тканей. С этим синдромом встречаются врачи различных специальностей, начиная от неонатологов, педиатров, терапевтов, хирургов, так называемых узких специалистов, заканчивая геронтологами и патологоанатомами. Фенотипическое сходство синдрома Элерса–Данло с другими болезнями соединительной ткани, прогрессивность течения, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма, как правило, обуславливают существенные трудности в правильности и своевременности постановки диагноза. Нередки случаи, когда правильный диагноз был впервые установлен только патологоанатомами.

В 2017 г. Международным консорциумом была предложена новая классификация синдрома Элерса–Данло, основанная на современных клинических и генетических данных. Выделены 13 типов синдрома, включенных в группы в зависимости от основного молекулярного дефекта и особенностей патогенеза [1]. Большинство типов синдрома Элерса–Данло обусловлено дефектами генов, контролирующих строение и функцию коллагена – фибриллярного белка, составляющего основу соединительной ткани организма.

Сосудистый, или артериальный, экхимозный тип синдрома Элерса–Данло (OMIM №130050) – самый тяжелый по клинической симптоматике, отличается повышенной летальностью и составляет около 5–8% [2] всех случаев синдрома. Его частота 1:50 тыс.–1:100 тыс. новорожденных [3, 4], тип наследования – аутосомно-доминантный, крайне редко – аутосомно-рецессивный.

Согласно классификации 2017 г. этот тип синдрома входит в группу А, объединяющую типы, связанные с нарушениями первичной структуры коллагена. Сосудистый тип обусловлен мутациями гена *COL3A1* (известны редкие случаи мутаций гена *COL1A1*), локализованного на длинном плече хромосомы 2 (2q32.2). В гене *COL3A1* описано почти 600 мутаций, более чем в 1/2 случаев мутации возникают *de novo* [5]. Ген *COL3A1* кодирует альфа01-цепь коллагена III типа. Коллаген III типа – один из основных коллагенов внеклеточного матрикса, преимущественно содержится в стенке кровеносных сосудов (аорта, другие артерии), полых органов, а также в коже, в легких; регулирует синтез и расположение в ткани фибриллярных структур коллагена I типа.

Повышенная летальность при сосудистом типе синдрома Элерса–Данло обусловлена спонтанным разрывом стенок сосудов среднего и крупного калибров, стенок полых внутренних органов: кишечника, матки, мочевого пузыря; реже наблюдаются пневмо- и гемоторакс, внутрилегочные гематомы [6–8].

Максимальная частота спонтанных артериальных разрывов приходится на возраст 12–15 лет; чаще всего поражаются артерии среднего калибра.

Нередко отмечается характерный внешний вид больных: узкий нос, тонкие губы, натянута кожа, впавшие щеки и экзофтальм, обусловленный уменьшением подкожной жировой клетчатки. Однако такой фенотип более свойственен взрослым пациентам, у детей он обычно не выражен.

Международным консорциумом (2017) разработаны критерии клинической диагностики сосудистого типа синдрома Элерса–Данло [1].

Большие критерии диагностики:

1. Наличие близкого родственника с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло.
2. Разрывы сосудов в молодом возрасте (до 40 лет).
3. Спонтанная перфорация сигмовидной кишки (в отсутствие дивертикулов или других болезней кишечника).
4. Разрыв матки в III триместре беременности (в отсутствие кесарева сечения в анамнезе).
5. Образование фистулы каротидно-кавернозного синуса (в отсутствие травмы).

Малые критерии диагностики:

1. Гематомы, синяки, не связанные с травмой и нетипичной локализации (щеки, спина).
2. Тонкая, «прозрачная» кожа с просвечивающей венозной сетью.
3. Характерное лицо: тонкие губы, тонкий нос.
4. Спонтанный пневмоторакс.
5. Акрогерия с гипоплазией/атрофией кожи конечностей.
6. Эквиноварусная косолапость.
7. Врожденный вывих тазобедренного сустава.
8. Гипермобильность мелких суставов.
9. Разрывы сухожилий и мышц.
10. Кератоконус.
11. Рecessия десен.
12. Варикозное расширение вен в молодом возрасте (до 30 лет) и не связанное с беременностью.

Для установления клинического диагноза требуется наличие следующего минимального набора признаков: аналогичное заболевание у родственника, разрывы сосудов у пациента в молодом возрасте (до 40 лет), спонтанная перфорация сигмовидной кишки или пневмоторакс. Для окончательного подтверждения диагноза сосудистого типа синдрома Элерса–Данло необходимо молекулярно-генетическое исследование.

В связи с редкостью данной патологии, трудностями дифференцирования сосудистого типа среди других типов синдрома Элерса–Данло, тяжестью течения болезни, неблагоприятным прогнозом для жизни, а также плохим знанием врачей этого редкого заболевания приводим краткую выписку из истории болезни пациента.

Мальчик М., 16,5 лет (рис. 1, а) поступил в клинику впервые с жалобами на утомляемость, периодиче-

ские боли в верхних и нижних конечностях, особенно после физической нагрузки, повторяющиеся спонтанные разрывы сосудов среднего калибра. В возрасте 15,5 лет разрыву подверглась правая подмышечная артерия. Хирургами, проводившими операцию, было высказано предположение о наличии у ребенка моногенного заболевания соединительной ткани.

При анализе родословной установлено, что родителям ребенка по 42 года; они здоровы, профессиональных вредных факторов не имеют. В родословной семьи зарегистрированы случаи ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. Мальчик от второй беременности, вторых срочных физиологических родов. Первая беременность у женщины закончилась рождением здоровой девочки, которой в настоящее время 21 год. Вторая — настоящая, протекала с угрозой прерывания в 14 нед. Масса тела при рождении ребенка составляла 3050 г, длина тела — 49 см; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В периоде новорожденности была диагностирована конъюгационная желтуха, перинатальная энцефалопатия, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость; в возрасте 1,5 года оперирован по поводу пупочной грыжи. Находился под наблюдением невролога с диагнозом гипертензионно-гидроцефальный синдром. С 9 мес до 4 лет получал лечение по поводу атопического дерматита и обструктивного бронхита. В 5 лет у мальчика был диагностирован неспецифический язвенный колит, подтвержденный морфологически.

С трехлетнего возраста регистрировалась неадекватная реакция организма на полученные травмы: левосторонний травматический средний отит (3 года), гемартроз правого коленного сустава (5 лет), посттравматическая гематома мягких тканей левого бедра (15,5 лет); спустя несколько месяцев во время выполнения физических упражнений на турнике произошел спонтанный разрыв правой подмышечной артерии. Попытки хирургического восстановления разорванной артерии в условиях высокоспециализированной хирургической клиники были безрезультатны. Вследствие продолжающегося массивного кровотечения состояние ребенка становилось критическим, и из-за угрозы жизни хирургами было принято решение о перевязке правой подключичной артерии. Данная операция неизбежно привела к нарушению функции и потери чувствительности правой руки.

Морфологические исследования стенки правой подмышечной артерии выявили ее грубые анатомические дефекты: коллагеновые волокна поврежденного сосуда были представлены в виде тонких немногочисленных нитей. Анализ полученных гистологических срезов явился неоспоримым критерием правильности выбранной тактики хирургического лечения. После проведенного комплекса восстановительной терапии и реабилитационных мероприятий мальчик был направлен в клинику врожденных

и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева для подтверждения диагноза моногенного заболевания соединительной ткани и уточнения нозологической формы.

При поступлении в отделение состояние ребенка было средней тяжести по совокупности клинических симптомов основного заболевания. Показатели физического развития дисгармоничны: рост 156 см (10–25-й перцентиль), масса тела 51,8 кг (25–50-й перцентиль).

Обращали внимание следующие фенотипические особенности ребенка: гиперподвижность крупных и мелких суставов (за исключением посттравматических контрактур правой руки), повышенная растяжимость кожи с наличием преимущественно келоидных рубцов (рис. 1, б), наиболее выраженных в области правого плечевого сустава и верхней части грудной клетки справа, положительный признак Горлина (способность достать языком кончик собственного носа), свидетельствующий о гиперэластичности слизистых оболочек (рис. 1, в); умеренная деформация грудной клетки, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника I степени, плоско-вальгусная установка стоп. Окулистом диагностированы гиперметропия слабой степени и спазм аккомодации обоих глаз.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило миграцию водителя ритма, брадиаритмию с частотой сердечных сокращений 55–71 уд/мин. По данным эхокардиографии обнаружены пролапс митрального клапана, дисфункция хорд трикуспидального клапана, дополнительные трабекулы в левом желудочке.

При магнитно-резонансной (МР) ангиографии аорты не зарегистрировано аневризматических расширений грудной и брюшной аорты. Данные, свидетельствующие о нарушении целостности интимы, отсутствовали. МР-ангиография артерий головного мозга не выявила аневризматических расширений экстра-/интракраниальных артерий.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек констатированы реактивные изменения сосудов и протоков печени, увеличение желчного пузыря и утолщение его стенок, спленомегалию, косвенные признаки гастродуоденита, диффузные изменения поджелудочной железы и паренхимы почек. Результаты УЗИ правого плечевого сплетения, правых локтевого, срединного и лучевого нервов свидетельствовали о выраженном диффузном внутрисуставном тракционном повреждении пучков правого плечевого сплетения без разрыва нервных стволов. По данным электромиографии не был зарегистрирован М-ответ в мышцах правого предплечья и кисти. Рентгенологические исследования костей голени с захватом коленных суставов обнаружили умеренный остеопороз, больше выраженный в метафизах.

Показатели клинических анализов крови и мочи соответствовали норме. В биохимических анализах крови выявлены небольшое повышение уровня мочевой кислоты (0,49 ммоль/л, при норме 0,17–0,41 ммоль/л) и паратгормона (70,1 пг/мл при норме 16–62 пг/мл). В анализах мочи по Зимницкому наблюдалась изостенурия с высокой относительной плотностью (1,020–1,025). При биохимическом анализе мочи отмечено снижение экскреции неорганического фосфора (17,3 ммоль/сут; норма 19–32 ммоль/сут), по-видимому, вследствие повышения его реабсорбции в почечных канальцах. По заключению специалистов, выявленные изменения минерального обмена носили вторичный характер и обусловлены основным заболеванием – моногенной патологией соединительной ткани.

Данные анамнеза и совокупность фенотипических признаков свидетельствовали о наличии у ребенка моногенного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса–Данло, представляющего собой генетически-гетерогенную патологию. Тяжелые сосудистые нарушения характерны для сосудистого типа синдрома, однако встречаются и при других типах: гематомы – при мышечно-контрактурном и классико-подобном типах, внутричерепные кровоизлияния – при дерматоспараксис-типе, диссекция

артерий – при классическом и кифосколиотическом типах. Менее грозные сосудистые осложнения регистрируются при сердечно-клапанном, артрахалазисном, спондилодиспластическом, периодонтальном типах синдрома [9]. В связи с этим для уточнения диагноза требовался анализ группы генов.

Молекулярно-генетическое исследование, выполненное в лаборатории «Генотек» с использованием панели «Заболевания соединительной ткани», подтвердило наличие у ребенка сосудистого типа синдрома Элерса–Данло. В гене *COL3A1* (экзон 35) была обнаружена мутация сайта-сплайсинга с.2445+5G>A p.Gly798_Pro 815 del. Согласно Международной базе данных, детектированная мутация относится к патогенным и ответственна за формирование тяжелой клинической симптоматики. Наличие мутации у ребенка было подтверждено методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Отсутствие детектированной мутации у родителей мальчика свидетельствовало о ее возникновении *de novo*. По результатам генетического анализа членам семьи пробанда было проведено медико-генетическое консультирование.

Оценка клинических данных показала, что у ребенка был только один большой диагностический критерий сосудистого типа синдрома Элерса–Данло

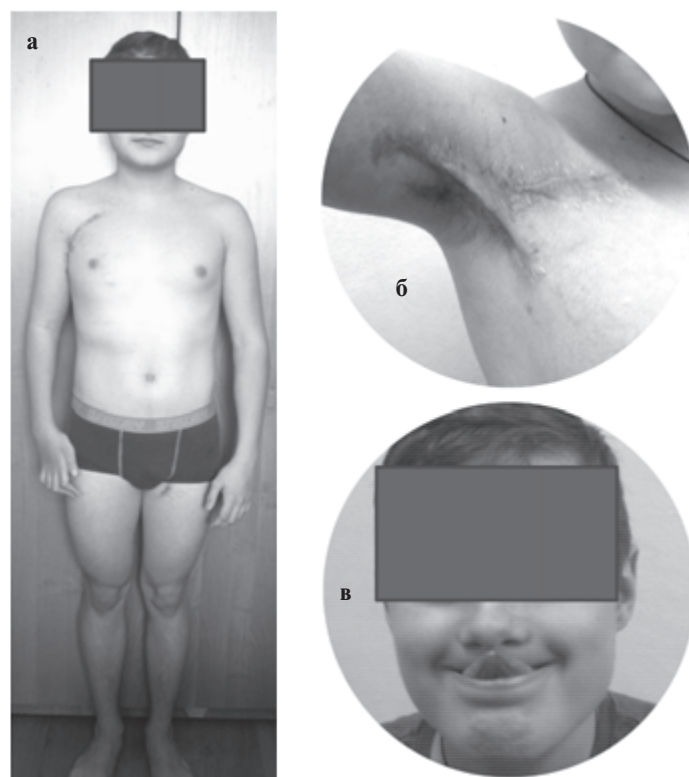


Рис. 1. Мальчик М., 16,5 года с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло.
а – общий вид; б – келоидные рубцы после разрыва подмышечной артерии; в – признак Горлина.
Fig. 1. Boy M., 16.5 years old with a vascular type of Ehlers–Danlos syndrome.
а – general view; б – keloid scars after rupture of the axillary artery; в – Gorlin sign.

(разрывы сосудов в молодом возрасте) и один малый критерий (гипермобильность суставов).

За время пребывания в клинике мальчик получал терапию, направленную на укрепление сосудистой стенки, стимуляцию и нормализацию энергетического и минерального обменов (аскорутин, элькар, коэнзим Q₁₀, метаболиты витамина D, остеогенон), комплекс реабилитационных методов для восстановления функций поврежденной конечности. После выписки из стационара было рекомендовано продолжить курс реабилитационных мероприятий с использованием физиотерапевтических и бальнеопроцедур под наблюдением специалистов: невропатологов, ортопедов, сосудистых хирургов. Через 10–12 мес планировалась повторная госпитализация в клинику. Однако через 10 мес ребенок скоропостижно скончался вследствие диссекции брюшной аорты и правой почечной артерии. В течение последнего месяца мальчик жаловался на повышенную утомляемость.

Вскрытие тела было проведено судебно-медицинским экспертом танатологического отделения №1 г. Москвы. По официальному запросу получено заключение судебно-медицинской экспертизы, состоящее из подробного протокола вскрытия, судебно-гистологического и судебно-медицинского диагнозов.

Судебно-гистологический диагноз: продольные расслоения стенок аорты в средней оболочке с фрагментацией волокон и почечной артерии на границе средней и наружной оболочек; кровоизлияния в дефектах и периваскулярных тканях без лейкоцитарной реакции (рис. 2, 3). Отек ткани головного мозга. Очаги фрагментации кардиомиоцитов. Очаги эмфиземы и дистелектаза легкого, бронхоспазм. Неравномерное кровенаполнение внутренних органов; субэпикардальное мелкоочаговое кровоизлияние; кровоизлияние в окружающей клетчатке надпочечника. Умеренно выраженный фиброз мягкой мозговой оболочки. Фиброз, деформация и дистрофия волокон митрального клапана. Дистрофические изменения кардиомиоцитов. Хронический бронхит. Белковая дистрофия печени. Дистрофия почки. Фолликулярная дистрофия тимуса. Дистрофические изменения надпочечников. Очаговый фиброз дермы в участке кожи.

Судебно-медицинский диагноз. Основное заболевание: системное заболевание соединительной ткани, неуточненное — стрии на кожном покрове, келоидные рубцы, гипермобильность суставов кистей, искривление грудной клетки, участки утолщения стенки аорты, миксоматоз митрального клапана, кровоподтеки туловища и конечностей, внутрикожные кровоизлияния.

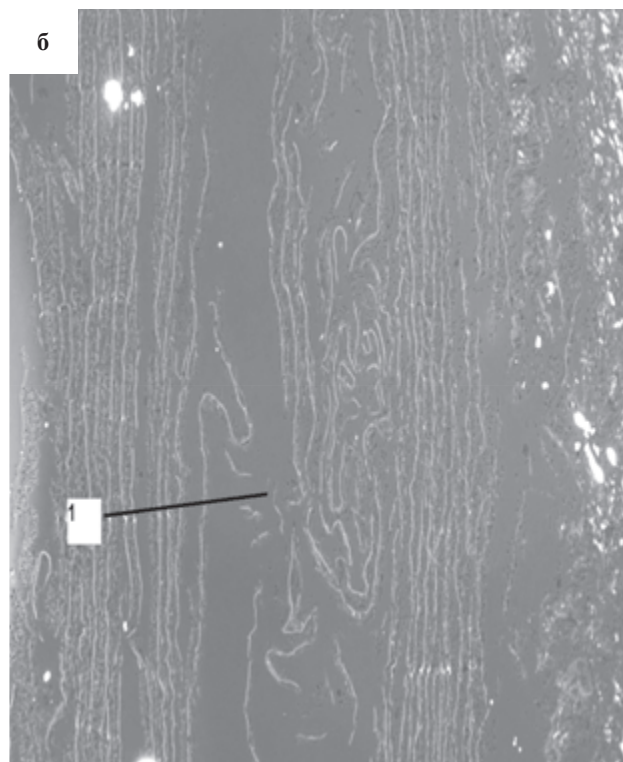
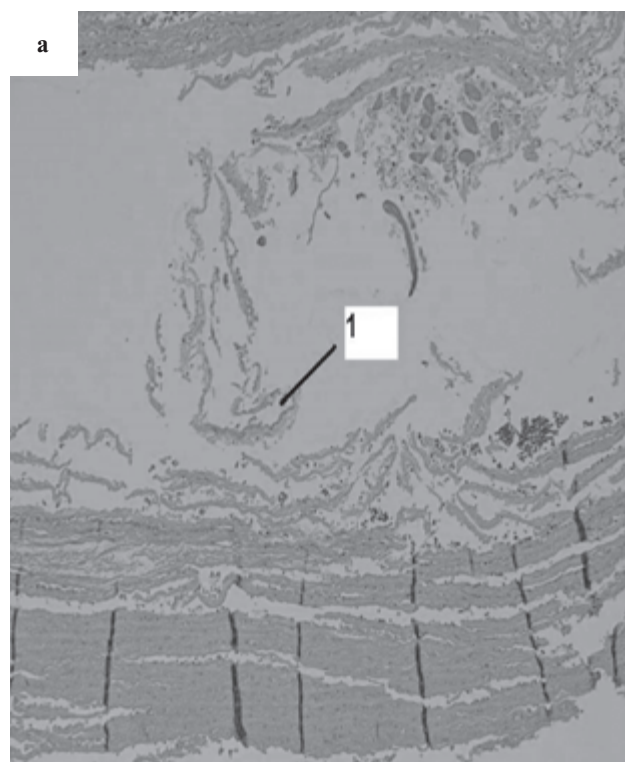


Рис. 2. Гистологический препарат стенки аорты: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а) и с использованием поляризационной микроскопии (б).

1 — хаотично извитые, прерывистые эластические волокна.

Fig. 2. Histological preparation of the aortic wall: hematoxylin-eosin staining, $\times 100$ (a) and using polarization microscopy (b).

1 — randomly twisted, intermittent elastic fibers.

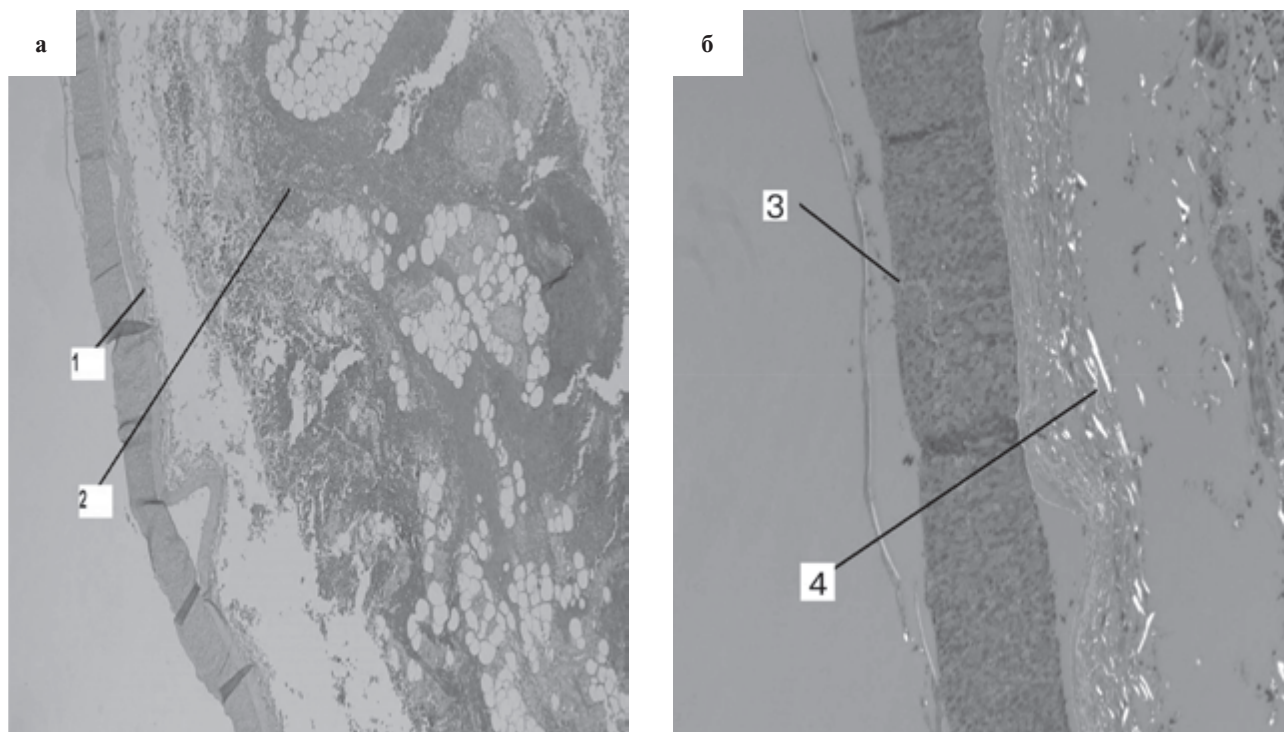


Рис. 3. Гистологический препарат стенки почечной артерии: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а) и с использованием поляризационной микроскопии (б).

1 – хаотично извитые эластические волокна; **2** – массивное кровоизлияние в окружающие мягкие ткани; **3** – разрыв стенки артерии; **4** – хаотично расположенные, прерывистые эластические волокна.

Fig. 3. Histological preparation of the renal artery wall: hematoxylin-eosin staining, $\times 100$ (a) and using polarization microscopy (b). **1** – randomly twisted elastic fibers; **2** – massive hemorrhage into surrounding soft tissues; **3** – rupture of the artery wall; **4** – randomly arranged, intermittent elastic fibers.

Осложнения основного заболевания: расслоение брюшной аорты и правой почечной артерии с разрывом; массивная забрюшинная гематома, гемоперитонеум (1000 мл). Малокровие внутренних органов. Дистрофические изменения кардиомиоцитов. Сопутствующие заболевания: арахнофиброз; хронический бронхит; белковая дистрофия печени; дистрофия почки; фолликулярная гиперплазия тимуса.

Таким образом, история болезни ребенка с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло продемонстрировала тяжесть течения заболевания, закончившегося скоространным летальным исходом из-за разрыва сосудов крупного и среднего калибра – аорты и почечной артерии. Неадекватная реакция организма даже на незначительные физические травмы была очевидной с достаточно раннего возраста (с 3 лет). Больным с сосудистым типом синдрома категорически противопоказаны физические нагрузки. Попытка ушивания разорвавшегося сосуда в условиях высокоспециализированного стационара из-за анатомо-гистологических особенностей сосудистой стенки не могла быть успешной и едва не стоила ребенку жизни. Не исключено, что перевязка по жизненным показаниям крупного сосуда (правосторонней подпочечной артерии) повысила нагрузку на другие крупные сосуды, в том

числе на аорту, что привело к расслоению ее стенки и обширному, не совместимому с жизнью разрыву.

Заслуживают внимания сведения о дистрофических изменениях кардиомиоцитов, выявленных патологоанатомами у погибшего ребенка. Данные о таких осложнениях у больных с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло в литературе отсутствуют. Возможность их формирования обязательно должна быть принята во внимание при ведении больных. Пробанды с сосудистым типом синдрома нуждаются в кардиологическом обследовании; по-видимому, им показано раннее назначение комплекса медикаментозных препаратов, улучшающих функцию миокарда.

Заключение

Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло – крайне тяжелое моногенное заболевание соединительной ткани, требующее постоянного динамического наблюдения большой группы медицинских специалистов различного профиля: генетиков, педиатров, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, хирургов-ортопедов и сосудистых хирургов, акушеров-гинекологов (для больных женского пола). Результаты представленного наблюдения свидетельствуют, что во избежание пропуска больных целесо-

образно пересмотреть минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза. Семьям, имеющим больных с сосудистым

и другими типами синдрома Элерса–Данло, показано эффективное медико-генетическое консультирование.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
2. Germain D.P. Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:32. DOI: 10.1186/1750-1172-2-32
3. Eagleton M.J. Arterial complications of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 64(6): 1869–1880. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.06.120
4. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young* 2017; 27(S1): S36–S42. DOI: 10.1017/S1047951116002213
5. Legrand A., Devriese M., Dupuis-Girod S., Simian C., Venisse A., Mazzella J.M. et al. Frequency of de novo variants and parental mosaicism in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Genet Med* 2019; 21(7): 1568–1575. DOI: 10.1038/s41436-018-0356-2
6. Shields L.B.E., Rolf C.M., Davis G.J., Hunsaker J.C. Sudden and unexpected death in three cases of Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Case Reports. J Forensic Sci* 2010; 55(6): 1641–5. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01521.x
7. Park M.A., Shin S.Y., Kim Y.J., Park M.J., Lee S.H. Vascular Ehlers–Danlos syndrome with cryptorchidism, recurrent pneumothorax, and pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(47): e8853. DOI: 10.1097/MD.00000000000008853
8. Park K.Y., Gill K.G., Kohler J.E. Intestinal Perforation in Children as an Important Differential Diagnosis of Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1057–1062. DOI: 10.12659/AJCR.917245
9. D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018; 20(6): 562–573. DOI: 10.1038/gim.2017.138

Поступила: 27.09.20

Received on: 2020.09.27

Источник финансирования:

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

Source of financing:

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

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз

Д.И. Садыкова¹, А.В. Сусеков², И.В. Леонтьева³, И.И. Закиров⁴, Е.С. Слестникова^{1,4},
Л.Ф. Галимова², Д.Р. Сабирова¹, Н.В. Криницкая²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Lipid metabolism disorders and thyrotoxicosis

D.I. Sadykova¹, A.V. Susekov², I.V. Leontyeva³, I.I. Zakirov⁴, E.S. Slastnikova^{1,4},
L.F. Galimova², D.R. Sabirova¹, N.V. Krinitskaya²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Нарушения липидного обмена — частое явление в ежедневной практике врача. Эти нарушения носят как первичный, так и вторичный характер. При тиреотоксикозе, как правило, наблюдается нормальный или сниженный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности. Приведен клинический случай пациентки с тиреотоксикозом и гипертриглицеридемией. Представлены клинико-лабораторные результаты обследования ребенка и его родителей. Проведено ДНК-тестирование с целью уточнения диагноза и дифференциальной диагностики типа дислипидемии. Продemonстрированный клинический случай показывает, что зачастую возникают сложности в диагностическом поиске этиологии дислипидемии и ее коррекции.

Ключевые слова: дети, дислипидемии, тиреотоксикоз, мультифакториальный синдром хиломикронемии.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сусеков А.В., Леонтьева И.В., Закиров И.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Сабирова Д.Р., Криницкая Н.В. Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 91–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-91-97

Disorders of lipid metabolism in endocrine diseases are a frequent occurrence in the daily practice of a doctor and usually have secondary nature. In thyrotoxicosis they have normal or decreased level of total cholesterol and low-density lipoproteins. A clinical case of a patient with thyrotoxicosis, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia is presented. The clinical and laboratory results of the study of the child and his parents are presented. DNA testing was conducted to clarify the diagnosis and conduct differential diagnosis of dyslipidemia type. This case shows difficulties in the diagnostic search for the etiology of dyslipidemia and its correction.

Key words: children, dyslipidemia, thyrotoxicosis, multifactorial chylomicronaemia syndrome.

For citation: Sadykova D.I., Susekov A.V., Leontyeva I.V., Zakirov I.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Sabirova D.R., Krinitskaya N.V. Lipid metabolism disorders and thyrotoxicosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 91–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-91-97

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист—кардиолог Минздрава России в Приволжском федеральном округе,
ORCID: 0000-0002-6662-3548

e-mail: sadykovadi@mail.ru

Слестникова Евгения Сергеевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач детский кардиолог, зав. кабинетом Центра детской липидологии Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0002-1732-7443

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0003-0501-405X

420012, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сусеков Андрей Владимирович — д.м.н., вед. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, проф. кафедры клинической фармакологии Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования,

ORCID: 0000-0003-3158-286X

125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 7, корп. 1

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., глав. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Закиров Игорь Ильдусович — засл. врач Республики Татарстан, зав. отделением анестезиологии и реанимации №1 Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0003-4504-259X

Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач функциональной и ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0001-5576-5279

Криницкая Наталья Валерьяновна — засл. врач Республики Татарстан, зав. отделением эндокринологии Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0002-6714-4434

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Нарушения липидного состава крови — дислипидемии — занимают ведущее место в перечне факторов риска развития основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Дислипидемии традиционно классифицируются в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях тактика лечения различается.

Первичные дислипидемии обусловлены мутациями генов, что приводит либо к гиперпродукции и нарушению клиренса триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, либо к недостаточной продукции и ускоренному клиренсу липопротеидов высокой плотности. Большинство случаев дислипидемии относятся к вторичным. Основными причинами служат сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая патология почек. В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения принята классификация D. Fredrickson, согласно которой выделяется несколько фенотипов (см. таблицу).

Фенотип I характеризуется изолированным повышением уровня хиломикрон. Концентрация общего холестерина и триглицеридов может быть умеренно повышена. Этот тип встречается менее чем в 1% случаев всех гиперлипидемий и, как правило, обусловлен наследственным дефектом гена, кодирующего липопротеинлипазу плазмы. Указанный фенотип дислипидемий обычно не ассоциируют с развитием атеросклероза.

Для фенотипа IIa характерно повышение концентрации липопротеидов низкой плотности и холестерина, уровень триглицеридов находится в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием атеросклероза коронарных сосудов. При наследственных нарушениях липидного обмена IIa фенотип диагностируется у больных с семейной и полигенной гиперхолестеринемией.

У лиц с фенотипом IIb отмечают комбинированную гиперлипидемию, так как повышены концентрации липопротеидов низкой и очень низкой плотности, холестерина и триглицеридов. Это распространенный

и атерогенный тип. В случаях первичной гиперлипидемии IIb фенотип отмечают чаще у больных с семейной комбинированной гиперлипидемией. Нередко комбинированная гиперлипидемия служит проявлением вторичных нарушений липидного обмена.

Фенотип III проявляется повышением уровня липопротеидов промежуточной плотности и, как следствие, холестерина и триглицеридов. Это довольно редкий вид нарушения липидного обмена, часто ассоциируется с фенотипом apoE2/E2, при котором рецепторы печени хуже, чем при других фенотипах апопротеида E, связывают липопротеиды промежуточной плотности. Фенотип III обычно выявляют при метаболических нарушениях, в частности у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. У носителей III фенотипа вероятность развития атеросклероза очень высока.

Для IV фенотипа характерна повышенная концентрация липопротеидов очень низкой плотности и гипертриглицеридемия. Это распространенный тип дислипидемии, его выявляют у 40% больных с нарушениями липидного обмена. Фенотип IV может быть проявлением семейной гипертриглицеридемии, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Уровень триглицеридов при IV фенотипе колеблется в пределах 2,82–11,3 ммоль/л, содержание липопротеидов высокой плотности часто снижено. Оба эти фактора играют немаловажную роль в развитии атеросклероза.

Фенотип V отмечают редко. Характеризуется одновременным повышением концентрации хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности, а также гипертриглицеридемией и умеренным повышением содержания холестерина. Уровень триглицеридов может достигать 20 ммоль/л и более. Обычно нет четкой связи между V фенотипом и развитием атеросклероза. Однако выраженная гипертриглицеридемия, характерная для этого фенотипа, опасна развитием острого панкреатита [1].

Важно отметить, что приведенная классификация не позволяет поставить диагноз заболевания, которое вызвало дислипидемию, однако дает возможность установить степень ее атерогенности.

Таблица. Классификация гиперлипидемий ВОЗ (Fredrickson D., 1965)

Table. WHO classification of hyperlipidemias (Fredrickson D., 1965)

Фенотип	Холестерин плазмы	Триглицериды	Изменения липопротеидов	Атерогенность
I	Незначительно повышен	Повышены или в норме	↑ ХМ	Неатерогенный фенотип
IIa	Повышен	В норме	↑ ЛПНП	Высокая
IIb	Повышен	Повышены	↑ ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышен	Повышены	↑ ЛПП	Высокая
IV	Чаще в норме	Повышены	↑ ЛПОНП	Умеренная
V	Незначительно повышен	Повышены	↑ ХМ и ЛПОНП	Низкая

Примечание. ХМ — хиломикроны; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности.

Хиломикронемия — клиническое состояние, связанное с накоплением хиломикронов в плазме на фоне тяжелой гипертриглицеридемии, обычно с уровнем триглицеридов >10 ммоль/л. Она сопровождается повышенным риском возникновения абдоминальной боли, гепатоспленомегалии, липемии сетчатки и острого, опасного для жизни панкреатита. Хиломикроны — это большие липопротеиды, богатые триглицеридами, вырабатываемые стенкой кишечника в постпрандиальном состоянии. Они быстро выводятся из кровотока за счет гидролиза триглицеридов липопротеинлипазой, основного пути выведения липопротеидов, богатых триглицеридами, хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности. Соответственно нарушение ее функции лежит в основе хиломикронемии.

Синдром семейной хиломикронемии (Familial chylomicronaemia syndrome, FCS) — это очень редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, с нарушением метаболизма липопротеидов, при котором имеется дефект гена липопротеинлипазы, что приводит к очень высокому уровню триглицеридов в крови [2]. Следует также учитывать и другие мутации с потерей функции в генах, которые регулируют катаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами (GPIIIBP1, аполипопротеин A5, аполипопротеин C2, GPD1 и LMF1). Диагноз синдрома семейной хиломикронемии подтверждается обнаружением гомозиготных или компаунд-гетерозиготных патогенных вариантов гена липопротеинлипазы с низкой активностью или отсутствием активности фермента. Ключевой характеристикой синдрома семейной хиломикронемии служит молочно-белый цвет плазмы с повышенным содержанием как хиломикронов, так и липопротеидов очень низкой плотности, что проявляется как дислипидемия V типа по D. Fredrickson.

Однако большинство людей с хиломикронемией имеют не синдром семейной хиломикронемии, а похожий фенотип, так называемый мультифакториальный синдром хиломикронемии (multifactorial chylomicronaemia syndrome, MCS), при котором остаточная активность липопротеинлипазы варьирует. Мультифакториальный синдром хиломикронемии — результат сочетания различных вариантов нарушений липидного обмена: гетерозиготные мутации или их комбинации в генах, отвечающих за липидный обмен (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIIIBP1*, *LMF1*, *APOE*, *APOC3*), вероятно, патогенные нуклеотидные варианты в генах-кандидатах, сопутствующие заболевания, которые повышают уровень триглицеридов в плазме (неконтролируемый сахарный диабет, гипотиреоз), внешние факторы (злоупотребление

алкоголем, нездоровое питание) и некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды, нейролептики). Пациенты с мультифакториальным синдромом хиломикронемии имеют повышенный риск развития острого панкреатита, но в меньшей степени, чем при синдроме семейной хиломикронемии. Уровень триглицеридов в плазме при мультифакториальном синдроме хиломикронемии более вариабелен и намного более чувствителен к диете и лечению фибратами, тогда как при синдроме семейной хиломикронемии концентрация их уменьшается минимально. Большое совпадение фенотипов между синдромом семейной хиломикронемии и мультифакториальным синдромом хиломикронемии вносит вклад в трудности диагностики и лечения пациентов во всем мире, в связи с чем группа европейских экспертов представила рекомендации по диагностике синдрома семейной хиломикронемии и предложила диагностическую систему оценки для идентификации этих пациентов, которую можно применить на практике [3] (см. рисунок).

Особое место в генезе вторичных нарушений липидного обмена занимает эндокринная патология. Щитовидная железа регулирует множество метаболических процессов, включая обмен жиров, нарушение которого является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Избыток тиреоидных гормонов повышает выработку общего холестерина, одновременно усиливает его катаболизм и выведение с желчью, что обычно снижает уровень холестерина [4].

Диагностическая шкала для постановки диагноза ССХ

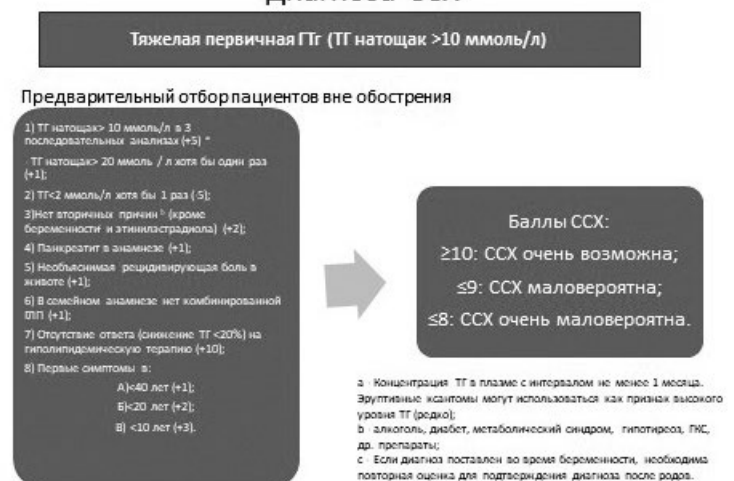


Рисунок. Диагностическая шкала для постановки диагноза синдрома семейной хиломикронемии.

ГТг — гипертриглицеридемия; ТГ — триглицериды; ГЛП — гиперлипидемия; ССХ — синдром семейной хиломикронемии.

Figur. Diagnostic scale for the diagnosis of Familial chylomicronaemia syndrome. ГТг — hypertriglyceridemia; ТГ — triglycerides; ГЛП — hyperlipidemia; ССХ — familial chylomicronemia syndrome.

Диффузный токсический зоб, именуемый также болезнью Грейвса–Базедова, представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона [5]. Среди европейцев средняя заболеваемость составляет 20–25 случаев на 100 тыс. в год, диффузный токсический зоб относительно редко встречается у детей (8:1 млн). Болеют преимущественно дети в препубертатном и пубертатном возрасте, девочки чаще мальчиков в 6–8 раз. Данное заболевание у детей развивается постепенно и очень вариабельно в клинических симптомах [6].

В данной статье мы приводим сложный клинический случай пациентки Н., 13 лет, наблюдавшейся с диффузным токсическим зобом II степени и мультифакториальным синдромом хиломикронемии.

Клинический случай. В ноябре 2016 г. пациентка Н., 13 лет, обратилась с жалобами на повышенную возбудимость, выраженную тахикардию, слабость, быструю утомляемость, рассеянность, трудности в учебе. При обследовании были выявлены изменения в уровне гормонов щитовидной железы в виде снижения уровня тиреотропного гормона до 0,001 мкМЕ/мл (референтные значения 0,47–4,13 мкМЕ/мл), уровень Т4 свободного – 2,17 нг/дл (референтные значения 0,78–2,23 нг/дл), повышение уровня Т3 свободного до 9,3 пг/мл (референтные значения 2,23–4,22 пг/мл). При исследовании липидного состава крови выявлены повышение уровня общего холестерина до 6,88 ммоль/л, триглицеридов до 23,31 ммоль/л, хилез плазмы. Ранее дислипидемия в анализах не отмечалась.

Из анамнеза известно, что пациентка Н. рождена от 3-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, вторых срочных родов на сроке 39 нед. Масса при рождении 3660 г, длина 57 см. Среди перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Гемотрансфузий и оперативных вмешательств не было.

Объективно: при осмотре кожа бледно-розового цвета, отеков и сыпи не обнаружено, специфических элементов по типу эруптивных или пальмарных ксантом не было, рост 169 см (более 95-го перцентиля), масса тела 53 кг (75–90-й перцентиля), выявлена деформация шеи за счет увеличения щитовидной железы, повышение частоты сердечных сокращений в покое до 120–130 уд/мин, уровень артериального давления 110/55 мм рт.ст. При сборе семейного анамнеза установлена отягощенность по сердечно-сосудистым и эндокринным заболеваниям. Отец девочки не был обследован до настоящего момента, однако при проверке липидограммы обнаружился повышенный уровень общего холестерина до 8,2 ммоль/л, а также холестерина липопротеидов низкой плотности до 4,9 ммоль/л. Мать девочки наблюдалась у эндокринолога по поводу гипотиреоза тяжелой степени,

хронического панкреатита. У бабушки по материнской линии – гипотиреоз, у двоюродной тети – тиреотоксикоз; дядя девочки умер в возрасте 38 лет от инфаркта миокарда, дедушка – в 67 лет от инфаркта миокарда, двоюродный дядя – в 26 лет от инфаркта миокарда. В семье есть двое здоровых детей в возрасте 12 и 27 лет.

Исследования, проведенные в клинике в январе 2017 г., обнаружили выраженные изменения в липидограмме в виде повышения уровня общего холестерина до 9,29 ммоль/л, триглицеридов до 63,36 ммоль/л, хилеза плазмы, липопротеиды высокой плотности до 0,26 ммоль/л. При этом выявлены нарушения в гормональном профиле щитовидной железы: уровень тиреотропного гормона составил 0,05 мкМЕ/мл, Т4 свободный – 2,3 нг/дл, Т3 свободный – 11,4 пг/мл, антитела к тиреопероксидазе – 370,8 Ед/мл (референтные значения менее 35 Ед/мл). Почечно-печеночные пробы были в пределах нормы. В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению детей с эндокринными заболеваниями у пациентки был проверен уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона [6], который составил 7,2 Ед/л (норма 0,0–1,75 МЕ/мл). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы были выявлены множественные участки пониженной эхогенности. Сцинтиграфия щитовидной железы показала значительное повышение захвата радиофармпрепарата в обеих долях щитовидной железы, доли умеренно увеличены, железа расположена обычно, правильной формы, контуры ровные, четкие, распределение радиофармпрепарата равномерное, деформаций не выявлено.

Учитывая, что при высоком уровне триглицеридов более 11,3 ммоль/л риск развития острого панкреатита становится более серьезным, был проведен анализ кала на панкреатическую эластазу, который показал превышение в 1,5 раза (более 500 мкг/г) [7]. Других проявлений поражения поджелудочной железы отмечено не было.

Пациентка консультирована офтальмологом, патологических изменений не обнаружено.

При холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с преходящей во время сна атриовентрикулярной блокадой I степени и редкими эпизодами атриовентрикулярной блокады II степени 1-го типа. Средняя частота сердечных сокращений составила 123 уд/мин, минимальная – 65 уд/мин. В ночное время частота сердечных состояний в среднем составила 105 уд/мин. Пауз ритма более 1,5 с не зарегистрировано. Циркадный профиль ригидный (ЦИ=1,17). При мануальном анализе интервал Q–T составил 326 мс при частоте сердечных сокращений 105 уд/мин, Q–Tc=434 мс. Зарегистрирован 1 эпизод желудочковой и 1 эпизод предсердной тахикардии. При эхокардиографии отклонений от нормы не обнаружено.

Для уточнения причины гипертриглицеридемии пациентке проведен генетический анализ путем массового параллельного секвенирования (секвенирование следующего поколения, NGS) с использованием платформы Illumina HiSeq 1500, в ходе которого были исследованы 63 гена. Генетических вариантов, ассоциированных с развитием моногенных дислипидемий, таких как, семейная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия, обнаружено не было. Синдром семейной хиломикронемии также не был подтвержден. Пациентка Н. является гетерозиготным носителем полиморфизмов генов *ABCG8* (NP_071882.1:p.Asp19His/NC_000002.11:g.44066247G>C), *APOE* (NP_000032.1:p.Cys130Arg/NC_000019.9:g.45411941T>C) и (NP_000032.1:p.Arg176Cys/NC_000019.9:g.45412079C>T), *LDLRAP1* (NP_056442.2:p.Val167Ile/NC_000001.10:g.25889174G>A), *AMPD1* (NP_000027.2:p.Gln45*/NC_000001.10:g.115236057G>A) и (NP_000027.2:p.Pro81Leu/NC_000001.10:g.115231254G>A).

На основании характерной клинической картины (повышенная возбудимость, выраженная тахикардия, слабость, быстрая утомляемость, рассеянность), лабораторных показателей (высокий уровень Т3 свободного и низкое содержание тиреотропного гормона в крови), наличия специфического маркера — антител к рецепторам тиреотропного гормона был поставлен диагноз: диффузный токсический зоб II степени, тиреотоксикоз легкой степени тяжести. Мультифакториальный синдром хиломикронемии. Гиперлипотеинемия тип V по Fredrickson.

Однако наличие выраженных изменений в липидном составе крови в виде значительного увеличения уровня триглицеридов, умеренного повышения содержания общего холестерина, хилеза плазмы, отсутствие клинических признаков острого панкреатита при одновременном умеренном повышении активности панкреатической эластазы в 1,5 раза создало трудности при дифференциальной диагностике между синдромом семейной хиломикронемии и мультифакториальным синдромом хиломикронемии. При этом практическая диагностическая система оценки синдрома семейной хиломикронемии позволила исключить его у пациентки, так как сумма всех имеющихся пунктов составила ≤ 8 баллов, что свидетельствовало в пользу мультифакториального синдрома хиломикронемии.

С целью компенсации тиреотоксикоза было назначено лечение в виде приема тиамазола в дозе 20 мг/сут, для нормализации частоты сердечных сокращений — пропранолол в дозе 20 мг/сут, а также строгая диета с исключением пищи с высоким гликемическим индексом и высоким содержанием животных жиров с целью снижения уровня триглицеридов. После достижения положительной динамики в виде повышения уровня тиреотропного гормона, снижения уровней Т3 свободного, Т4 свободного,

а также антител к тиреопероксидазе доза тиамазола была снижена до 15 мг/сут. Однако на фоне лечения уровень триглицеридов и холестерина продолжал повышаться — 63,26 и 8,87 ммоль/л соответственно и сохранялся хилез. Пациентке была рекомендована «диета спасения» при гипертриглицеридемии, разработанная диетологами липидной клиники г. Йоханнесбург (ЮАР) под руководством проф. F.J. Raal [8], которая позволяет значительно уменьшить количество экзогенных жиров и снизить уровень триглицеридов в плазме крови. Количество жиров при таком варианте диеты у больных с выраженной гипертриглицеридемией не должно превышать 10–15% от суточной энергетической ценности пищи, при лечении иногда используют масло грецкого ореха, жирорастворимые витамины.

В тяжелых случаях при выраженной гипертриглицеридемии для профилактики острого панкреатита можно использовать плазмаферез. Процедура плазмафереза, согласно Европейским рекомендациям по лечению дислипидемий от 2019 г., проводится при повышении уровня триглицеридов натощак более 1000 мг/дл (>12 ммоль/л) [7, 9]. На основании этих рекомендаций решением консилиума ребенку был назначен гравитационный плазмаферез с целью снижения уровня триглицеридов менее 11,3 ммоль/л. Процедуры плазмафереза с заменой удаляемого объема свежзамороженной донорской плазмы осуществляли дважды, что привело к быстрой положительной динамике с существенным снижением уровня триглицеридов до 6,18 ммоль/л, общего холестерина до 4,61 ммоль/л. В последующем была назначена липидснижающая терапия — фенофибрат в дозе 145 мг/сут. Лечение пропранололом было решено продолжить, в виду сохранения периодов тахикардии по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ.

На фоне лечения в течение 6 мес отмечалась стойкая нормализация уровня холестерина (в среднем 3,08 ммоль/л) и триглицеридов (в среднем 0,95 ммоль/л). После нормализации уровня триглицеридов фенофибрат был отменен. Лечение основного заболевания было продолжено со стабилизацией состояния. При динамическом наблюдении повышения уровня липидов нами в дальнейшем не наблюдалось (уровень общего холестерина 3,5–4,1 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 2,4–3,2 ммоль/л, триглицеридов — 0,5–1,5 ммоль/л), пациентка продолжает принимать тиамазол. В настоящее время (4 года наблюдения) липидный состав крови остается без нарушений: уровень общего холестерина 4,26 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 2,1 ммоль/л, триглицеридов — 1,5 ммоль/л. При исследовании уровня гормонов щитовидной железы: тиреотропный гормон — 2,8 мкМЕ/мл, Т4 свободный — 1,17 нг/дл, Т3 свободный — 3,52 пг/мл. Прогноз дальнейшего течения тиреотоксикоза и изменений в липидограмме, на наш взгляд, неоднозначен, так

как генетические данные пациентки потенциально могут привести к повторной дислипидемии, вероятнее всего, на фоне декомпенсации основного заболевания.

Обсуждение

Представленный клинический случай привлекает внимание к вопросам сложного диагностического поиска при гипертриглицеридемиях. Сложность постановки диагноза пациентки состояла в том, что обычно гиперфункция щитовидной железы приводит к снижению уровня липидов до нормального или менее [10]. Высокие уровни триглицеридов и хилез плазмы привели к необходимости дифференциации заболеваний, сопровождающихся гипертриглицеридемией. Применение ДНК-диагностики позволило опровергнуть наследственные моногенные дислипидемии. Синдром семейной хиломикронемии и мультифакториальный синдром хиломикронемии — заболевания, которые объединяются нарушением обмена хиломикрон, но различаются по частоте, риску возникновения панкреатита, кардиометаболическому риску и реакции на лечение, направленное на снижение уровня триглицеридов. Отсутствие идентификации генетических биомаркеров, характерных для пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, позволило исключить данный диагноз. Кроме того, балльная система клинической оценки помогла адекватно оценить эти два состояния и установить диагноз мультифакториального синдрома хиломикронемии.

Стратегия лечения заболевания должна быть направлена на предотвращение панкреатита, который характеризуется заметным повышением заболеваемости и смертности пациентов. Несмотря на то что не у всех пациентов с гипертриглицеридемией,

обусловленной мультифакториальным синдромом хиломикронемии, развивается панкреатит, в настоящее время нет доступных биомаркеров для прогнозирования риска развития этого осложнения. Следовательно, предотвращение гипертриглицеридемии остается единственным способом профилактики новых эпизодов панкреатита. Уровень триглицеридов <10 ммоль/л (<885 мг/дл) служит наиболее подходящим маркером снижения риска новых эпизодов острого панкреатита.

На практике ведение подобных пациентов должно быть комплексным с одновременным лечением тиреотоксикоза и начинаться с введения строгой диеты по типу «диеты спасения», одновременным назначением препаратов, влияющих на снижение синтеза и усиление катаболизма частиц, богатых триглицеридами. При очень высоких концентрациях триглицеридов, как в нашем случае, рекомендован плазмаферез, который приводит к быстрой положительной динамике в состоянии пациентов, снижает концентрацию атерогенных липопротеидов, триглицеридов, улучшает реологию и микроциркуляцию крови, что существенно повышает чувствительность к лекарственным препаратам и предотвращает развитие острого панкреатита у детей. При этом лекарственная терапия должна быть продолжена до достижения целевого уровня триглицеридов и холестерина для данной категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений, пола и возраста [11, 12].

Таким образом, улучшение диагностики мультифакториального синдрома хиломикронемии представляется важным для выявления пациентов с тяжелыми гипертриглицеридемиями с высоким риском развития острого панкреатита и определения тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31:321–327. DOI: 10.1161/01.cir.31.3.321
2. Tremblay K., Gaudet D., Khoury E., Brisson D. Dissection of Clinical and Gene Expression Signatures of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia. *J Endocrine Soc* 2020; 4(6): bvaa056, DOI: 10.1210/jendso/bvaa056
3. Moulin P., Dufour R., Aversa M., Arca M., Cefali A.B., Noto D. et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis* 2018; 275: 265–272. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
4. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 76–84. DOI: 10.2174/1874192401105010076
5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. *Проблемы эндокринологии* 2014;60(6): 67–77. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Fadeev V.V., Petunina N.A. et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problemy endokrinologii* 2014; 60(6): 67–77. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl201460667-77
6. Безлер Ж.А., Войтович Т.Н. Гипертиреоз у детей: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2017; 31. [Bezler Zh.A., Vojtovich T.N. Hyperthyroidism in children: a study guide. Minsk: BGMU, 2017; 31. (in Russ.)]
7. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
8. Raal F.J. The cardioprotective diet: carbohydrates versus fat. *Cardiovasc J Africa* 2014; 25(6): 302. DOI: 10.5830/CVJA-2014-063
9. Ewald N., Hardt P.D., Kloer H.-Ul. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497–504. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283319a1d
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Прак-

- тика, 2014; 442. [Federal clinical guidelines (protocols) on the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 442. (in Russ.)]
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2012; 4(9): 4–52. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Ateroskleroz i dislipidemii 2012; 4(9): 4–52. (in Russ.)]
 12. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал 2019; 24(5): 7–13. [Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. Registry of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with insufficient effectiveness of lipid-lowering therapy (RENAISSANCE). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2019; 24(5): 7–13. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13

Поступила: 25.05.20

Received on: 2020.05.25

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.

Гипераммониемия в практике неонатолога

А.В. Дегтярева^{1,2}, Е.В. Соколова¹, Е.Ю. Захарова³, М.Х. Исаева⁴, М.Ю. Высоких¹,
Т.Ю. Иванец¹, Д.Н. Дегтярев^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Hyperammonemia in Neonatologist Practice

A.V. Degtyareva^{1,2}, E.V. Sokolova¹, E.Yu. Zakharova³, M.Kh. Isaeva⁴, M.Yu. Vysokikh¹,
T.Yu. Ivanets¹, D.N. Degtyarev^{1,2}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow city, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Неонатальная гипераммониемия — патологическое состояние, возникающее в периоде новорожденности, характеризующееся повышенным содержанием свободных ионов аммония в крови и приводящее к тяжелым неврологическим расстройствам. Гипераммониемия у новорожденных служит одним из проявлений широкого круга как первичных (наследственно обусловленных), так и вторичных нарушений обмена веществ. В зависимости от конкретной причины гипераммониемия в периоде новорожденности может иметь стойкий или транзиторный характер. Клинические признаки данного состояния, как правило, неспецифичны. Отмечаются неврологические нарушения различной степени выраженности: синдром возбуждения или угнетения ЦНС, эпизоды апноэ, диффузная мышечная гипотония, судорожный синдром и кома. Гипераммониемия может сопровождаться респираторными расстройствами и приводить к развитию полиорганной недостаточности, что напоминает клинический симптомокомплекс сепсиса. Тяжесть поражения головного мозга коррелирует со степенью повышения концентрации аммиака и продолжительностью гипераммониемии. Ранняя диагностика гипераммониемии позволяет сохранить жизнь ребенка, предупредить тяжелые неврологические последствия и снизить риск инвалидизации. Кроме того, выявление наследственных болезней обмена, сопровождающихся гипераммониемией, определяет необходимость проведения медико-генетического консультирования семьи, а также пренатальной и преимплантационной диагностики.

Ключевые слова: дети, неонатальная гипераммониемия, наследственные болезни обмена веществ, редкие (орфанные) заболевания, поражение ЦНС, судороги неясной этиологии, септикоподобный симптомокомплекс.

Для цитирования: Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. ипераммониемия в практике неонатолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 98–107. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–98–107

The neonatal hyperammonemia is the pathological condition that occurs during the neonatal period; it is characterized by the increased content of the free ammonium ions in the blood, and it causes the severe neurological disorders. The hyperammonemia in the newborns is one of the manifestations of a wide range of both primary (hereditary) and secondary metabolic disorders. Depending on the specific cause, the hyperammonemia in the neonatal period can be of the persistent or transient nature. As a rule, the clinical signs of this condition are nonspecific. The neurological disorders of the varying severity are noted, as follows: CNS (central nervous system) excitement or depression syndrome, episodes of apnea, diffuse muscular hypotonia, convulsive disorder and coma. The hyperammonemia can be accompanied by the respiratory disorders, and it can cause the development of the multiple organ failure that resembles the clinical symptom complex of the sepsis. The severity of brain damage correlates with the degree of increase in the ammonia concentration and hyperammonemia duration. Early diagnosis of the hyperammonemia allows to save the child's life, to prevent the severe neurological consequences and to reduce the risk of disability. Moreover, the identification of the hereditary metabolic diseases accompanied by the hyperammonemia determines the necessity to carry out the genetic counselling of the family, as well as the prenatal and preimplantation genetic diagnosis.

Key words: children, neonatal hyperammonemia, hereditary metabolic diseases, rare (orphan) diseases, CNS damage, convulsions of unknown etiology, sepsis-like symptom complex.

For citation: Degtyareva A.V., Sokolova E.V., Zakharova E.Yu., Isaeva M.Kh., Vysokikh M.Yu., Ivanets T.Yu., Degtyarev D.N. Hyperammonemia in Neonatologist Practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 98–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–98–107

Неонатальная гипераммониемия — патологическое состояние, возникающее в периоде новорожденности, характеризующееся повышенным содержанием свободных ионов аммония в крови [1]. Неонатальная гипераммониемия служит неспецифическим маркером многих наследственных болез-

ней обмена, а также может быть следствием тяжелой перинатальной патологии, побочным эффектом некоторых лекарственных препаратов или незрелости ферментных систем печени (у недоношенных детей). Независимо от причины, гипераммониемия — всегда угрожающее жизни состояние, приводящее к необра-

тимым изменениям клеток головного мозга и других органов. Эффективность лечения новорожденных зависит от степени повышения концентрации аммиака в крови и длительности гипераммониемии, что определяет исключительную важность ранней диагностики и интенсивной терапии [2–5].

Цикл мочевины — основной механизм обезвреживания аммиака.

Аммиак — продукт обмена азотсодержащих соединений, образующийся преимущественно в результате катаболизма аминокислот, дезаминирования биогенных аминов, катаболизма азотистых компонентов липидов и углеводов, чрезвычайно токсичных в высоких концентрациях. Важно отметить, что аммиак постоянно образуется в клетках человеческого организма, однако в норме, благодаря функционированию цикла синтеза мочевины (цикл Кребса–Гензелейта), осуществляемого преимущественно гепатоцитами, он быстро превращается в нетоксичную мочевину [4]. Кроме цикла мочевины, одним из основных механизмов обезвреживания аммиака в организме является биосинтез глутамина в присутствии глутаминсинтетазы [6]. Схема цикла мочевины представлена на рис. 1.

Цикл мочевины состоит из пяти биохимических реакций, из которых первые две катализируются митохондриальными ферментами

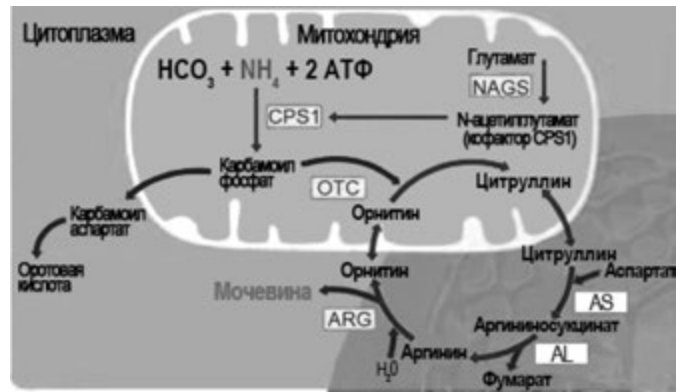


Рис. 1. Цикл мочевины.

NH_3 — аммиак; NAGS — N-ацетилглутаматсинтетаза; CPS1 — карбамоилфосфатсинтетаза; OTC — орнитинкарбамоилтрансфераза; AS — аргининосукцинатсинтетаза; AL — аргининосукцинатлиаза; ARG — аргиназа.

Fig. 1. Urea cycle.

карбамоилфосфатсинтетазой и орнитинкарбамоилтрансферазой, а последние три реакции — цитозольными ферментами — аргининосукцинатсинтетазой, аргининосукцинатлиазой и аргиназой. Шестой фермент N-ацетилглутаматсинтетаза необходим для образования N-ацетилглутамата — активатора карбамоилфосфатсинтетазы. В результате функционирования этого цикла происходит преобразование токсичных азотсодержащих продуктов обмена в мочевину, которая эффективно выделяется с мочой [7].

Патологическое повышение уровня аммиака в крови влечет за собой изменение концентрации водородных ионов (pH), мембранного потенциала и обмена веществ во всех клетках организма, что нередко обуславливает за собой развитие полиорганной недостаточности [8]. В условиях гипераммониемии в почках развивается кортикальный и тубулярный некроз, снижается клиренс креатинина [9]. Повышение концентрации ионов аммония в крови опосредованно влечет за собой избыточное образование монооксида азота NO, который влияет на эндотелий сосудов, вызывая их дилатацию, что способствует изменению гемодинамики [10]. Кроме того, в литературе описано токсическое воздействие ионов аммония на другие органы: легкие, печень и скелетные мышцы [11–13].

В головном мозге здорового человека концентрация аммиака на 60–100% выше, чем в крови [14, 15]. В клетках ЦНС цикл синтеза мочевины неактивен, аммиак обезвреживается преимущественно путем образования глутамата и частично глутамина. В своем исследовании A.J. Barkovich и соавт. (2005) [16] отметили, что у двух детей с дефектом орнитинкарбамоилтрансферазы (ген *OTC*) во время острого гипераммониемического криза при магнитно-резонансной спектроскопии было обнаружено заметное увеличение уровня глутамата в мозге, что находит подтверждение в работе J. Häberle (2013) [17]. При избытке глутамата в головном мозге накапливаются метаболиты,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-6662-851X, annadim@yahoo.com

Соколова Екатерина Владимировна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения хирургии новорожденных Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4298-121X

Высоких Михаил Юрьевич — к.б.н., зав. лабораторией митохондриальной медицины Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4047-6201

Иванец Татьяна Юрьевна — д.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Дегтярев Дмитрий Николаевич — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, зав. кафедрой неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425.

Исаева Медан Хасановна — асп. Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4515-6389, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н. зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-5020-1180, 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

которые в высокой концентрации становятся нейротоксинами, приводящими к активации NMDA-рецепторов и, как следствие, к гибели нейронов и олигодендроглии, отеку астроцитов и нарушению микроциркуляции и ишемии головного мозга [18–21].

Таким образом, клетки головного мозга оказываются более уязвимыми, чем клетки других органов, к токсическому воздействию ионов аммония.

Частота выявления гипераммониемии у детей зависит от возраста, в то же время в современных источниках литературы отсутствуют обобщенные данные о распространенности гипераммониемии в периоде новорожденности. К наиболее изученным причинам возникновения неонатальной гипераммониемии относятся дефекты ферментов цикла мочевины, их частота варьирует в разных странах от 1:8000 до 1:44000 новорожденных [6, 22]. Другой не менее распространенной причиной служат заболевания из группы органических ацидурий, частота которых составляет от 1:3000 новорожденных [23, 24]. По данным лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, диагноз нарушения цикла мочевины за последние 5 лет был установлен в 63 семьях, из них 77% связаны с мутациями в гене *OTC*. У 150 детей установлен диагноз одной из форм органических ацидурий. В России частота заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией в неонатальном периоде, не определена, что может быть связано как с недостаточным вниманием клиницистов к этой проблеме, так и с острым течением заболевания, прогрессивным развитием необратимых процессов в организме, приводящих к летальному исходу до момента установления диагноза.

На базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России в течение 3 лет (2014–2016 гг.) проводилось исследование, в ходе которого концентрация аммиака в крови определялась у новорожденных в случаях ухудшения состояния в течение первых суток жизни, появления симптомов угне-

тения функции ЦНС, развития судорожного синдрома и/или клинических признаков сепсиса. Из 44 обследованных (110 исследований) гипераммониемия была выявлена в 23% случаев [25].

Основные причины неонатальной гипераммониемии.

Причины развития неонатальной гипераммониемии различны; выделяют первичную, вторичную и транзиторную гипераммониемию [17]. К первичной неонатальной гипераммониемии относят заболевания, вызванные дефектами ферментов или транспортеров цикла мочевины (табл. 1).

К вторичной неонатальной гипераммониемии относятся заболевания, при которых функциональная активность ферментов цикла мочевины подавляется за счет накопления промежуточных метаболитов, образовавшихся при других врожденных или приобретенных нарушениях обмена веществ [6]. К врожденным нарушениям обмена веществ, сопровождающихся развитием вторичной неонатальной гипераммониемией, относятся органические ацидурии, митохондриальные нарушения, дефекты бета-окисления жирных кислот, дефекты карнитинового цикла, синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии (табл. 2).

Развитие вторичной неонатальной гипераммониемии также может быть следствием заболеваний, сопровождающихся повышенным образованием аммиака или недостаточной его утилизацией [26]. Наиболее распространены среди них – инфекционные заболевания. Кроме того, уровень аммиака в крови может повышаться у пациентов с сосудистыми мальформациями и портосистемными шунтами в случае, если поток крови направляется в нижнюю полую вену, минуя воротную вену [27]. При этом кровь без предварительной детоксикации устремляется в системный кровоток через нижнюю полую вену и концентрация аммиака в крови находится в пределах 100–300 ммоль/л [28]. При инфекции мочевых путей, вызванной бактериями, продуцирующими уреазу (*Proteus mirabilis* и некоторые штаммы *Klebsiella species*), повышение уровня мочевины приводит к чрезмер-

Таблица 1. Причины первичной гипераммониемии и частота нозологических форм (составлено авторами)

Table 1. Causes of primary hyperammonemia and frequency of nosological forms (composed by the authors)

Дефекты ферментов орнитинового цикла мочевинообразования Кребса–Гензелейта (символ гена)	Частота выявления
Дефект карбамоилфосфатсинтетазы (<i>CPS1</i>)	1–9 на 1 000 тыс.
Дефект орнитинкарбамоилтрансферазы (<i>OTC</i>)	1–9 на 100 тыс.
Дефект аргининсукцинатсинтетазы (<i>ASS1</i>)	1–9 на 100 тыс.
Дефект аргининсукцинатлиазы (<i>ASL</i>)	1–9 на 100 тыс.
Дефект N-ацетилглутаматсинтетазы (<i>NAGS</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Дефект аргиназы (<i>ARG</i>)	<1 на 1 000 тыс.
<i>Дефекты транспортеров</i>	
Синдром гипераммониемии – гиперорнитинемии-гомоцитруллинурии (<i>SLC25A15</i>)	1–5 на 10 тыс.
Цитруллинемия II типа (<i>SLC25A13</i>)	НД

Примечание. НД – нет данных.

ному образованию аммиака и его накоплению в крови новорожденных [29]. Данные микроорганизмы также могут колонизировать желудочно-кишечный тракт, что нередко, при условии развития пареза кишечника, приводит к гипераммониемии [30, 31].

В течение последних 40 лет изучается вопрос неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на организм человека, в частности печень [32]. В литературе представлены работы, демонстрирующие увеличение концентрации ионов аммония в крови при использовании препаратов вальпроевой кислоты у новорожденных и детей раннего возраста [33]. Патологическое воздействие вальпроатов до конца не изучено, возможными механизмами считаются ингибирование окисления жирных кислот, подавление активности карнитина и нарушение образования ацетил-КоА [34, 35].

Транзиторная гипераммониемия в периоде новорожденности встречается намного чаще, чем врожденные дефекты ферментов цикла мочевины, однако достоверные статистические данные о частоте этого состояния отсутствуют [36]. Патогенез транзиторной гипераммониемии до конца не изучен. Возможными предрасполагающими факторами служат незрелость орнитинового цикла (у преждевременно родившихся детей), шунтирование крови через венозный проток и патологические состояния, приводящие к снижению функции печени (нарушение печеночной микроциркуляции, перинатальная асфиксия) [37, 38]. Гипоксически-ишемическое поражение печени новорожденных может активировать каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к снижению активности ферментов цикла мочевины [39]. Кроме того, гипоксический стресс ускоряет катаболизм белков, что служит причиной резкого повышения уровня аммиака в плазме. Транзиторная неонатальная гипераммониемия наблюдается в первую очередь у недоношенных детей. С. Van Geet и соавт. [40] считают, что у

значительного числа детей с экстремально низкой массой тела при рождении и новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, возможно развитие патологической гипераммониемии.

Клинические проявления. В неонатальном периоде клинические симптомы гипераммониемии неспецифичны:

- срыгивания, рвота;
- потеря массы тела;
- синдром возбуждения;
- синдром угнетения;
- мышечная гипотония;
- судороги, кома;
- респираторные нарушения (апноэ, респираторный алкалоз);
- клинические признаки сепсиса;
- полиорганная недостаточность [22, 41–43].

Первые признаки неонатальной гипераммониемии развиваются в течение первой недели жизни, чаще в возрасте 2–3 сут, в результате дисбаланса азота, который возникает при употреблении белка. Характерная особенность неонатальной гипераммониемии, как и многих других наследственных нарушений обмена веществ, состоит в наличии «светлого промежутка» в состоянии ребенка в течение нескольких часов или дней после рождения, а также в быстром ухудшении состояния, несмотря на посиндромную терапию. Ретроспективный анализ историй болезни 74 детей с врожденным дефицитом орнитинкарбамоилтрансферазы показал, что заболевание манифестирует в среднем к 63-му часу жизни (12–240 ч) [41].

Диагностика неонатальной гипераммониемии. Показанием к исследованию уровня аммиака в крови служат любые из следующих состояний новорожденных:

- необъяснимое изменение состояния ЦНС (выраженный синдром угнетения, судороги, кома и др.);
- эпизоды апноэ;
- клинические признаки сепсиса.

Таблица 2. Наследственные болезни обмена веществ, сопровождающиеся вторичной гипераммониемией (составлено авторами)
Table 2. Inborn errors of metabolism with secondary hyperammonemia (composed by the authors)

Органические ацидурии (символ гена)	Частота выявления
Метилмалоновая ацидурия (<i>MUT</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Пропионовая ацидурия (<i>PCCB</i> , <i>PCCA</i>)	1–9 на 1 000 тыс.
Дефицит бета-кетотиолазы (<i>ACAT1</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Изовалериановая ацидурия (<i>IVD</i>)	1–9 на 100 тыс.
Гидроксиметилглутаровая ацидурия (<i>HMGCL</i>)	НД
Глутаровая ацидурия 1-го типа (<i>GCDH</i>)	<1 на 1 000 тыс.
3-гидроксиизомасляная ацидурия (<i>HIBCH</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Митохондриальные заболевания	1/ 5 000 – 10 тыс.
Дефекты бета-окисления жирных кислот (<i>ACADM</i> , <i>ETFHDH</i> , <i>ETFA</i> , <i>ETFB</i>)	1/ 30 тыс. – 50 тыс.
Дефекты карнитинового цикла (<i>CPT2</i> , <i>SLC25A20</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии (<i>GLUD1</i>)	<1 на 1 000 тыс.

Методы исследования уровня аммиака в крови. Скрининговый экспресс-тест проводится с использованием аммониметра и тест-полосок. Это быстрый тест, проведение которого занимает 2 мин. Недостаток метода состоит в низком диапазоне измерения от 7 до 286 мкмоль/л, что исключает возможность оценки степени тяжести гипераммониемии.

Биохимический метод исследования аммиака более точный, однако результат зависит от строгого соблюдения условий сбора и доставки биоматериала в лабораторию.

Преаналитические аспекты исследования уровня аммиака в крови:

- образцы крови необходимо брать только из интактной периферической вены;
- исследование должно осуществляться в первые 2 ч после забора крови (оптимально в течение 30 мин);
- нельзя проводить исследование крови при наличии гемолиза.

Референсные показатели концентрации аммиака в крови зависят от возраста ребенка (табл. 3). В течение 1-го месяца жизни уровень аммиака в крови выше, чему детей более старшего возраста, что обусловлено катаболизмом белков в период адаптации ребенка к условиям окружающей среды, а также незрелостью ферментных систем цикла мочевины [37].

У доношенных новорожденных уровень аммиака считают повышенным при концентрации ионов NH_3 в плазме крови более 110 мкмоль/л, у недоношенных — более 150 мкмоль/л [42]. По нашим данным, у здоровых доношенных новорожденных в первые 4 дня жизни уровень аммиака варьирует от 33,2 до 94,7 мкмоль/л. У здоровых новорожденных детей аммиак элиминируется, не достигая критических концентраций, однако наличие факторов, осложняющих течение неонатального периода, может способствовать развитию патологической гипераммониемии [37].

Первая линия обследования для диагностики причин неонатальной гипераммониемии включает определение следующих показателей:

- глюкоза в крови,
- газовый состав крови,
- лактат в крови,
- кетоновые тела в моче,
- печеночные тесты,
- коагулограмма,

• креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа в крови,

- аминокислоты в крови,
- ацилкарнитины в крови,
- оротовая кислота в моче,
- органические кислоты в моче,
- тромбоциты, лейкоциты в крови.

Для подтверждения наследственного заболевания, протекающего с гипераммониемией, необходимы в первую очередь биохимические исследования, так как на основании анализа концентрации и спектра метаболитов в крови и моче [44] можно с высокой вероятностью подтвердить диагноз. Молекулярно-генетическое исследование также должно быть рекомендовано. Вместе с тем, учитывая, что на лабораторное выявление причины гипераммониемии может уйти от одной до нескольких недель, терапию следует начать до получения результатов молекулярно-генетического тестирования.

Дифференциальная диагностика причин неонатальной гипераммониемии. Алгоритм дифференциальной диагностики при выявлении гипераммониемии представлен на рис. 2. Следует отметить, что признаки респираторного алкалоза в сочетании с гипераммониемией характерны для заболеваний из группы нарушений цикла мочевины т.е. первичной неонатальной гипераммониемии. В случае развития метаболического лактат-ацидоза, наряду с повышением уровня кетоновых тел в моче, тромбоцитопенией и лейкопенией, необходимо подумать о заболевании из группы органических ацидурий. Стойкий лактат-ацидоз служит патогномичным признаком митохондриальных нарушений. Кроме того, при подозрении на митохондриальное заболевание следует провести пробу с кормлением, которая основана на определении уровня глюкозы и лактата до приема пищи и через 30 мин после. Увеличение уровня лактата после кормления на фоне нарастания уровня глюкозы в крови — признак митохондриального нарушения. Важно помнить, что на момент обследования парентеральная дотация нутриентов должна быть приостановлена. Если применение энтеральной нагрузки невозможно, пробу следует проводить по описанной ранее схеме с внутривенной дотацией углеводов. Если при проведении данной пробы у ребенка до кормления отмечается гипогликемия на фоне лактатацидоза, следует исключить гликогеновую болезнь, для которой характерны нормализация уровня глюкозы в крови и снижение уровня лактата через 20–30 мин после приема пищи. В случае стойкой гипогликемии иметь в виду синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии. При заболеваниях из группы дефектов бета-окисления жирных кислот отмечаются нестойкий (как правило, в период криза) лактат-ацидоз, а также гипогликемия (см. рис. 2).

Наиболее тяжело протекают заболевания из группы нарушений цикла мочевины и органических ацидурий. При исследовании спектра аминокислот

Таблица 3. Нормы содержания аммиака в крови [44]
Table 3. References of blood ammonia level [44]

Возрастные группы	Содержание аммиака в крови, мкмоль/л
Новорожденные	64–110
0–2 нед	56–92
Старше 1 мес	21–50
Взрослые	11–32

кислот и ацилкарнитинов в крови, органических кислот и оротовой кислоты в моче могут быть выявлены характерные изменения. При заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины выявляются изменения в аминокислотном спектре крови, а также повышение содержания оротовой кислоты в моче (табл. 4). При органических ацидуриях обнаруживают изменения в спектре органических кислот в моче и ацилкарнитинов в крови (табл. 5) [45].

Как было отмечено, наиболее частой формой неонатальной гипераммониемии является транзиторная гипераммониемия. Диагноз устанавливается путем исключения наследственных заболеваний обмена веществ, ассоциированных с гипераммониемией, и выявления факторов, способствующих развитию данного состояния: недоношенность, перинатальная асфиксия, прием препаратов вальпроевой кислоты, течение инфекционного процесса и др.

Лечение. В настоящее время не существует общепринятого порогового уровня аммиака в крови,

при котором необходимо начинать интенсивную терапию, однако при концентрации ионов аммония в крови >150 мкмоль/л у доношенного новорожденного и более 200 мкмоль/л у недоношенного требуются непрерывный контроль врача и готовность начать симптоматическое лечение в любой момент. Помимо повышенной концентрации ионов аммония, следует обращать внимание на продолжительность данного состояния, так как в некоторых случаях она играет более важную роль, чем абсолютный уровень аммиака [46].

В протоколах ведения новорожденных с гипераммониемией к мероприятиям первой линии относятся следующие [6]:

- прекращение дотации белка в течение 24–48 ч (превышение этого периода может привести к усилению катаболизма и ухудшению состояния пациента);
- начало инфузионной терапии раствором глюкозы с целью обеспечения энергетической потребности и предотвращения развития катаболических процессов (необходимо обеспечить минимум 110%

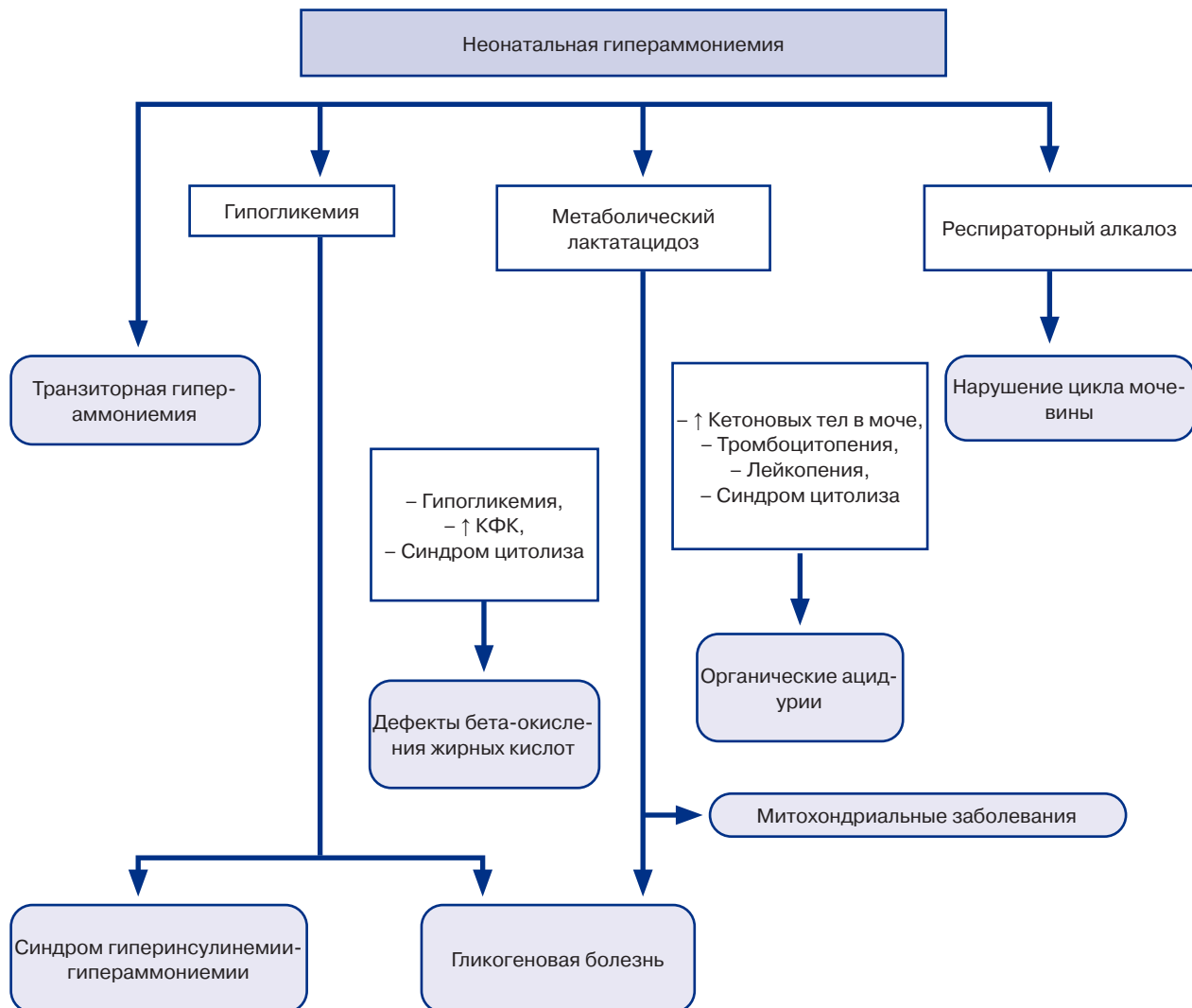


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики неонатальной гипераммониемии. Объяснение в тексте (составлено авторами).
Fig. 2. Differential diagnostic algorithm for neonatal hyperammonemia. Explanantion in text (composed by the authors).

Таблица 4. Изменения аминокислот в крови* и оротовой кислоты в моче при заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины [17]

Table 4. Changes of amino acids in blood and orotic acid in urine in urea cycle disorders [17]

Заболевание	Ген, наследование	Аминокислоты крови	Органические кислоты мочи/ крови
Недостаточность карбамоилфосфат синтетазы	<i>CPS1</i> , AP	↓/N аргинин ↓/N цитруллин ↑Глутамин ↑Аланин	↓/N оротовая кислота
Недостаточность орнитинтранскарб-амилазы	<i>OTC</i> , X – сцеплен-ный	↓/N аргинин ↓/N цитруллин	↑↑ оротовая кислота
Недостаточность аргининсукцинат-синтетазы	<i>ASS1</i> , AP	↑ аргинин ↑↑↑ цитруллин	N оротовая кислота
Недостаточность аргининсукцинат-лиазы (аргининянтарная ацидурия)	<i>ASL</i> , AP	↓/N аргинин ↑ цитруллин ↑ глутамин ↑ аланин	N оротовая кислота (в редких случаях может незначительно повышаться) ↑↑ аргининянтарная кислота
Недостаточность аргиназы	<i>ARG1</i> , AP	↑↑ аргинин	N оротовая кислота
Недостаточность N-ацетил-глутамат-синтетазы	<i>NAGS</i> , AP	↓/N аргинин	N оротовая кислота
ННН синдром	<i>ORNT1</i> , AP	↑↑ орнитин	Незначительно повыше-на/N оротовая кислота
Цитруллинемия 1-го типа	<i>CTLN2</i> , AP	↑ цитруллин	N оротовая кислота

Примечание. *Забор биоматериала строго до начала специфической терапии и/или гемотрансфузии.

Таблица 5. Изменения ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче при органических ацидуриях [46]

Table 5. Changes of acylcarnitine profile in blood and organic acids in urine in organic acidurias [46]

Заболевание	Повышенные органические кислоты в моче	Ацилкарнитины (MC/MC)
Метилмалоновая ацидурия	Метилмалоновая, метиллимонная, гидроксипропионо-вая, 3-гидроксиизовалериановая, пропионилглицин	t↑ C4DC↑, C3/C2↑, C0↓
Пропионовая ацидурия	Метиллимонная, 3-гидроксипропионовая, 3-гидрокси-изовалериановая, 3-гидроксипропионат, 2-метил-3-гидр-оксибутират, пропионилглицин	C3↑ C0↓, C3/C2↑, C3/C0↑
Дефицит бета-кетотиолазы	3-гидроксипропионат, 2-гидроксипропионат, 3-гидроксиизо-валериановая, 2-метилацетоацетовая, тиглилглицин	↑ C5OH ↑ C5:1
Изовалериановая ацидурия	Изовалерилглицин, 4-гидроксиизовалериановая, 3-гидр-оксиизовалериановая	C5↑ C0↓, C5/C2↑, C5/C0↑, C5/C3↑
Глутаровая ацидурия 1-го типа	Глутаровая, 3-гидроксиглутаровая, глутаконовая	↑ C5DC ↑ C5DC/ C8

суточной потребности в энергии). Начальная доза 10 мг/кг/мин;

– исследование уровня глюкозы в крови через 30 мин, в случае гипергликемии дотация инсулина в стандартной дозе с последующей коррекцией в зависимости от уровня глюкозы в крови;

– внутривенная дотация жировых эмульсий для обеспечения энергетической потребности (только после исключения нарушений окисления жирных кислот);

– исключение из терапии препаратов вальпроевой кислоты;

– при уровне аммиака выше 150 мкмоль/л у доношенных детей и выше 200 мкмоль/л у недо-

ношенных – назначение бензоата натрия в дозе 250 мг/кг/сут перорально;

– контроль концентрации аммиака в крови осуществляется каждые 3 ч.

Согласно международным рекомендациям по лечению гипераммониемии показано внутривенное введение препаратов, связывающих аммиак, однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы. Бензоат натрия для перорального введения зарегистрирован, но по другим показаниям. Поэтому все препараты, связывающие аммиак, относятся к препаратам *off-label* и для их применения требуется оформление федерального врачебного консилиума

Таблица 6. Схема терапии гипераммониемии в зависимости от причины и концентрации ионов аммония в крови [6]
 Table 6. Treatment according cause and level of hyperammonemia [6]

Уровень аммония в крови, мкМ/л	Терапия в отсутствие подтвержденного диагноза	Терапия при установленном заболевании из группы нарушений цикла мочевины	Комментарии
Выше верхней границы нормы	Мероприятия первой линии	Мероприятия первой линии	
150–250	<ul style="list-style-type: none"> • Бензоат натрия^b, • L-аргинин^a, • карглумовая кислота^c, • карнитин, витамин B₁₂, биотин 	<ul style="list-style-type: none"> • L-аргинин^a + L-цитруллин для болезней, связанных с дефектами генов <i>NAGS, CPS1, OTC</i>, • бензоат натрия ± фенилбутират/фенилацетат натрия^b, • рассмотреть возможность энтерального (через назогастральный зонд) введения углеводов и эмульсии липидов (для повышения калорийности) 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярный контроль уровня аммиака в крови, • избегать обменного переливания крови так как оно может усилить катаболизм, • избегать гиперосмолярности крови (гипергликемия), • при тяжелой гипергликемии, с высоким уровнем лактата (>3 ммоль/л) предпочтительно снизить инфузию глюкозы, а не увеличивать дотацию инсулина, • избегать введения гипотонических растворов, • не назначать L-аргинин при болезни, связанной с дефектом гена <i>ARG1</i>, • регулярный контроль уровня электролитов (коррекция уровня натрия и калия), • учитывать потребление натрия при назначении бензоата или фенилбутирата натрия^d, • контроль уровня фосфатов и объема инфузионной терапии, с целью предотвращения осложнений при гемо(диа)фильтрации и перитонеальном диализе
250–500	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию, • приготовить раствор для гемо(диа)фильтрации или перитонеального диализа при тяжелой энцефалопатии и/или раннем повышении уровня аммония в крови или очень раннем дебюте (1–2-й день), • начать гемо(диа) фильтрацию в отсутствие быстрого снижения концентрации аммония в пределах 3–6 ч 	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию, • приготовить раствор для гемо(диа)фильтрации или перитонеального диализа при тяжелой энцефалопатии и/или раннем повышении уровня аммония в крови или очень раннем дебюте (1–2-й день), • начать гемо(диа) фильтрацию в отсутствие быстрого снижения аммония в пределах 3–6 ч 	
500–1000	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию • срочно начать гемо(диа) фильтрацию или перитонеальный диализ 	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию, • срочно начать гемо(диа) фильтрацию или перитонеальный диализ 	
>1000	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить целесообразность радикального лечения или перехода на паллиативную помощь 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить целесообразность радикального лечения или перехода на паллиативную помощь 	

Примечание. а – L-аргинин гидрохлорид (в 10% растворе глюкозы): внутривенно 250 мг/кг (1,2 ммоль/кг) за 90–120 мин, затем 250 мг/кг/сут (1,2 ммоль/кг/сут) в виде непрерывной инфузии под контролем уровня аргинина в крови; b – бензоат натрия или фенилацетат натрия (в 10% растворе глюкозы): внутривенно 250 мг/кг за 90–120 мин, затем 250 мг/кг/сут в виде непрерывной инфузии; c – N-карбамаилглутамат (карглумовая кислота): энтерально через назогастральный зонд 100 мг/кг, затем 25–62,5 мг/кг каждые 6 ч; d – содержание натрия в 1 г бензоата или фенилацетата натрия составляет 7 и 5,4 ммоль соответственно.

и согласия родителей. Прием данных лекарственных средств при органических ацидуриях и заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины необходим по жизненным показаниям. Препараты L-аргинин, L-цитруллин и карглумовая кислота также не зарегистрированы в нашей стране и могут быть получены на основании федерального консилиума для лечения пациента с соответствующими заболеваниями [47].

При органических ацидуриях препаратом выбора является бензоат натрия, поскольку он быстро связывает аммиак в крови, способствуя его выведению из организма. Однако для долгосрочного поддержания нормальной концентрации аммиака в крови необходим подбор терапии в зависимости от заболевания.

При некоторых органических ацидуриях (пропионовая, метилмалоновая и изовалериановая ацидурии) препаратом выбора для купирования гипераммониемического криза и дальнейшего лечения служит карглумовая кислота, ее назначение возможно после подтверждения диагноза. Начальная рекомендуемая доза 50–100 мг/кг/сут в 2–4 приема, в дальнейшем проводится индивидуальная коррекция дозы с целью поддержания уровня аммиака в плазме крови в пределах нормы [48].

В зависимости от установленной нозологической формы органической ацидурии дополнительно назначаются следующие препараты [48]:

- L-карнитин 100 мг/кг/сут (пропионовая, изовалериановая и глутаровая ацидурия тип I) – конъю-

гируется с аминокислотами и увеличивает их экскрецию с мочой; пациентам с метилмалоновой ацидурией и почечной недостаточностью рекомендовано назначать меньшую дозу карнитина;

- гидроксикобаламин (витамин B₁₂) 1–2 мг/кг/сут внутривенно (метилмалоновая ацидурия);
- биотин 10–20 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (пропионовая ацидурия);
- тиамин 10–50 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (пропионовая ацидурия);
- рибофлавин 20–50 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (глутаровая ацидурия тип I);
- L-глицин 150–300 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (изовалериановая ацидемия).

Заключение

Наследственное нарушение обмена веществ следует исключать у новорожденных при наличии синдрома угнетения и судорогах неясного генеза,

выявлении декомпенсированного лактат-ацидоза или респираторного алкалоза, на фоне отрицательных маркеров воспаления, клинических признаков сепсиса и признаков непереносимости энтерального кормления. Раннее определение гипераммониемии, установление причины ее возникновения и своевременно начатое лечение могут предупредить необратимое поражение ЦНС. На прогноз заболевания влияют как пиковые уровни аммиака в крови, так и продолжительность данного воздействия на организм [49, 50]. Своевременная диагностика неонатальной гипераммониемии способна сохранить жизнь ребенка, предупредить тяжелые неврологические нарушения и снизить риск инвалидизации. Кроме того, диагностика наследственной формы гипераммониемии определяет возможность медико-генетического консультирования семьи и предупреждает повторное рождение ребенка с наследственным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 865–879. DOI: 10.1007/s10545-007-0709-5
2. Joseph M., Hageman J.R. Neonatal Transport: A 3-Day-Old Neonate with Hypothermia, Respiratory Distress, Lethargy and Poor Feeding. *J Perinatol* 2002; 22: 506–509. DOI: 10.1038 / sj.jp.7210755
3. Leonard J.V., Morris A.A. Urea Cycle Disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 27–35. DOI: 10.1053/siny.2001.0085
4. Brar G., Thomas R., Bawle E. Transient Hyperammonemia in Preterm Infants With Hypoxia. *Pediatr Res* 2004; 56: 671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
5. Enns G.M. Inborn Errors of Metabolism Masquerading as Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neo Rev* 2005; 6(12): 549–558. DOI: 10.1542/neo.6-12-e549
6. Häberle J., Boddaert N., Burlina A., Chakrapani A., Dixon M., Huemer M. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32. DOI: 10.1186/1750-1172-7-32
7. Биохимия. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-мед, 2015; 768. [Biochemistry. E.S. Severin (ed.). Moscow: GEOTAR-med, 2015; 768. (in Russ.)]
8. Dasarthy S., Mookerjee R.P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P., Rose C.F. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis* 2017; 32(2): 529–538. DOI: 10.1007/s11011-016-9938-3
9. Wesson D.E., Buysse J.M., Bushinsky D.A. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(3): 469–482. DOI: 10.1681/ASN.2019070677
10. Cauli O., Rodrigo R., Piedrafito B., Boix J., Felipe V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology* 2007; 46: 514–519. DOI: 10.1002 / hep.21734
11. Ortiz-Pujols S., Jones S.W., Short K.A., Morrell M.R., Bermudez C.A., Tilley S.L., Cairns B.A. Management and sequelae of a 41-year-old Jehovah's witness with severe anhydrous ammonia inhalation injury. *J Burn Care Res* 2014; 35: e180–e183. DOI: 10.1097 / BCR.0b013e318299d4d7
12. Jia B., Yu Z.-J., Duan Z.-F., Lü X.-Q., Li J.-J., Liu X.-R. et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver Int* 2014; 34: 748–758. DOI: 10.1111 / liv.12365
13. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S., Narayanan A., Weihl C.C., Ching J.K. et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E983–E993. DOI: 10.1152 / ajpendo.00183.2012
14. Duffy T., Plum F. Seizures and comatose states. In: Basic Neurochemistry. G.J. Siegel, R.W. Albers, R. Katzman (eds). Boston: Little Brown, 1981; 857.
15. Hindfelt B., Siesjö B.K. Cerebral effects of acute ammonia intoxication. II. The effect upon energy metabolism. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: 365–374. DOI: 10.3109 / 00365517109095711
16. Barkovich A.J. Pediatric Neuroimaging. 4th Ed, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005; 206.
17. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536(2): 101–108. DOI: 10.1016/j.abb.2013.04.009
18. Robinson M.B., Batshaw M.L. Neurotransmitter alterations in congenital hyperammonemia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1995; 1: 201–207.
19. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 6–20. DOI: 10.1023/a:1005393104494
20. Marcaida G., Felipe V., Hermenegildo C., Minana M.D., Grisolia S. Acute ammonia toxicity is mediated by the NMDA type of glutamate receptors. *FEBS Lett* 1992; 296: 67–68. DOI: 10.1016 / 0014-5793 (92) 80404-5
21. Monfort P., Kosenko E., Erceg S., Canales J.-J., Felipe V. Molecular mechanism of acute ammonia toxicity: role of NMDA receptors. *Neurochem Internat* 2002; 41(2–3): 95–102. DOI: 10.1016/s0197-0186(02)00029-3
22. Summar M.L., Koelker S., Freedenberg D., Le Mons C., Häberle J., Lee H.S., Kirmse B. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 179–810. DOI: 10.1016 / j.ymgme.2013.07.008
23. Guglielmo R.D., Gallo G., Scolamiero E., Salvatore F., Ruoppolo M. “Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med* 2017; 17(3): 305–323. DOI: 10.1007/s10238-016-0435-0

24. Sanderson S., Green A., Preece M.A., Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the west midlands UK. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 869–899. DOI: 10.1136/adc.2005.091637
25. Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М.Ю. и др. Неонатальная гипераммониемия — транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2018; 7(1): 96–102. [Degtyareva A.V., Kirtbaya A.R., Sokolova E.V., Balashova E.N., Ionov O.V., Vysokikh M.Yu. et al. Neonatal hyperammonemia transient condition or marker of inborn errors of metabolism? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2018; 7(1): 96–102. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00013]
26. Bachmann C., Häberle J., Leonard J.V. *Pathophysiology and Management of Hyperammonemia*. SPS Publications, Heilbronn, 2006; 157–173.
27. Hoover W., Ackerman V., Schamberger M., Kumar M., Marshallaleck F., Hoyer M. The congenital porto caval fistula: A unique presentation and novel intervention. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 196–199. DOI: 10.1002/ppul.20727
28. Taguchi T., Iwamura S., Mizobuchi M., Terada Y., Gastrointest J. Hepatic arteriovenous malformation with hyperammonemia in Rendu-Osler-Weber syndrome. *Liver Dis* 2011; 20: 330–331.
29. Laube G.F., Superti-Furga A., Losa M., Buttiker V., Berger C., Neuhaus T.J. Hyperammonaemic encephalopathy in a 13-year-old boy. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 163–164. DOI: 10.1007/s00431-001-0887-3
30. Cheang H.K., Rangelcroft L., Plant N.D., Morris A.A. Hyperammonaemia due to Klebsiella infection in a neuropathic bladder. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 658–659. DOI: 10.1007/s004670050523
31. McEwan P., Simpson D., Kirk J.M., Barr D.G., McKenzie K.J. Short Report: Hyperammonaemia in Critically Ill Septic Infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 512–513. DOI: 10.1136/adc.84.6.512
32. Star K., Edwards I R., Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in Vigibase. *PLOS One* 2014; 9(10): e108970. DOI: 10.1371/journal.pone.0108970
33. Fernández Colomer B., Rekarte García S., García López J.E., Pérez González C., Montes Granda M., Coto Cotallo G.D. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy in a neonate: Treatment with carglumic acid. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(4): 251–255. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.09.015
34. Silva M.F., Aires C.C., Luis P.B., Ruiter J.P., L I.J., Duran M. et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 205–216. DOI: 10.1007/s10545-008-0841-x
35. Lewis C., Deshpande A., Tesar G.E., Dale R. Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy: A Brief Review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1039–1042. DOI: 10.1185/03007995.2012.694362
36. Ballard R.A., Vinocur B., Reynolds J.W., Wennberg R.P., Merritt A., Sweetman L., Nyhan W.L. Transient hyperammonemia of the preterm infant. *N Engl J Med* 1978; 299: 920–925. DOI: 10.1056/NEJM197810262991704
37. Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T., Ko T.Y., Lin Y.J. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Pediatr Taiwan* 2005; 46(2): 94–96.
38. Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Cebioglu M., Morelli M., Marschitz M.H. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J* 2011; 2: 197–210. DOI: 10.1007/s13167-011-0087-9
39. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferrio D.M., Schor N.F. (eds). *Swaiman's Pediatric Neurology principle and practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012; 362.
40. Goldberg R.N., Cabal L.A., Sinatra F.R., Plajstek C.E., Hodgman J.E. Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1979; 64: 336–341.
41. Unsinn C., Das A., Valayannopoulos V., Thimm E., Beblo S., Burlina A. et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11(1): 116. DOI: 10.1186/s13023-016-0493-0
42. Mayatepek E. *Inborn Errors of Metabolism — Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options*. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Science, 2017; 109.
43. Fabre A., Baumstarck K., Cano A., Loundou A., Berbis J., Chabrol B., Auquier P. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 158. DOI: 10.1186/1477-7525-11-158
44. Tietz clinical guide to laboratory tests. A.H.B. Wu (ed.). 4th edit. Philadelphia: WB Saunders/Elsevier, 2006; 1856.
45. Shennar H.K., Al-Asmar D., Kaddoura A., Al-Fahoum S. Diagnosis and clinical features of organic acidemias: A hospital-based study in a single center in Damascus, Syria. *Qatar Med J* 2015; 2015(1): 9. DOI: 10.5339/qmj.2015.9
46. Urea Cycle Disorders Conference Group: Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S1–S5.
47. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M.B., Cano A., Couce M.L., Del Toro M. et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 32. DOI: 10.1186/s13023-016-0406-2
48. Dixon M., MacDonald A., White F.J. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Disorders. In: *Clinical Paediatric Dietetics*. S.V. Hoboken (ed.). 5th edition. NJ: Wiley-Blackwell, 2020; 689.
49. Uchino T., Endo F., Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of longterm therapy of urea cycle disorders in Japan, *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 151–159. DOI: 10.1023/a:1005374027693
50. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 410–416. DOI: 10.1007/s00431-003-1188-9

Поступила: 01.06.20

Received on: 2020.06.01

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений

Г.А. Маковецкая¹, Л.И. Мазур¹, О.В. Борисова¹, В.Н. Баринов², О.А. Седашкина²,
Е.А. Баранникова²

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

²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

Lupus Nephritis in Pediatric Practice: 20-Year Experience in Care

G.A. Makovetskaya¹, L.I. Mazur¹, O.V. Borisova¹, V.N. Barinov², O.A. Sedashkina²,
E.A. Barannikova²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

Цель исследования: оценка течения и исходов волчаночного нефрита у детей; определение эффективности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при волчаночном нефрите.

Характеристика детей и методы. За 20-летний период проанализированы данные о 36 детях с системной красной волчанкой и волчаночным нефритом в возрасте от 5 до 17 лет.

Результаты. В 72,2% случаев наблюдалось поражение почек в дебюте заболевания, отмечено тяжелое, рецидивирующее течение волчаночного нефрита. Нефротический синдром развился в 47,2% случаев. Все пациенты получали комплексную терапию: кортикостероиды, циклофосфан, азатиоприн, селективные иммуносупрессоры. У 23 детей проведено исследование по определению эффективности терапии эналаприлом, назначаемой с целью нефропротекции. Выявлено, что данный препарат улучшает отдаленные результаты. Наблюдалось снижение частоты рецидивов заболевания в 2 раза, уменьшение уровня суточной протеинурии в 5 раз. Пятилетняя выживаемость отмечена у 100% пациентов, 10-летняя — у 91,6%, терминальная стадия почечной недостаточности диагностирована у 8,4% детей. Во взрослом возрасте умерли 5 пациентов (летальность 13,9%).

Заключение. Дети с волчаночным нефритом нуждаются в длительной поддерживающей терапии. Использование селективных иммуносупрессоров и нефропротекторов способствовали выживаемости почек.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, общая выживаемость, выживаемость почек.

Для цитирования: Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В., Баринов В.Н., Седашкина О.А., Баранникова Е.А. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 108–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-108-115

Purpose of the Study: assessment of the course and outcomes of the lupus nephritis in children; determination of the efficiency of use of the angiotensin-converting enzyme inhibitors for the lupus nephritis.

Children Characteristics and Study Methods. Over a 20-year period, we analyzed the data of 36 children with the systemic lupus erythematosus and lupus nephritis at the ages from 5 to 17 years.

Results. In 72.2% of the cases, the kidney damage was noted at the disease onset, and the severe, recurrent course of the lupus nephritis was registered. The nephrotic syndrome has developed in 47.2% of cases. All patients received the comprehensive treatment: corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, selective immunosuppressants. A study was conducted for 23 children to determine the efficiency of the enalapril treatment prescribed for the purpose of the nephroprotection. It was revealed that this drug improves the long-term results. There was registered the twofold decrease in the disease recurrence rate, fivefold decrease in the level of daily proteinuria. Five-year survival rate was observed in 100% of the patients, 10-year — in 91.6%, end-stage renal failure was diagnosed in 8.4% of the children. 5 patients died in adult life (mortality rate is 13.9%).

Conclusion. The children with the lupus nephritis require the continuation maintenance therapy. The use of the selective immunosuppressants and nephroprotectors has contributed to the renal survival.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, chronic renal disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, overall survival, renal survival.

For citation: Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Borisova O.V., Barinov V.N., Sedashkina O.A., Barannikova E.A. Lupus Nephritis in Pediatric Practice: 20-Year Experience in Care. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 108–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-108-115

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Маковецкая Галина Андреевна — д.м.н., проф., засл. деят. науки РФ, проф. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3934-8699
Мазур Лилия Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4373-0703
443079 Самара, пр. Карла Маркса, д. 165 А
Борисова Ольга Вячеславовна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1430-6708
e-mail: olgaborisova74@mail.ru

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Баринов Виктор Николаевич — к.м.н., зав. нефрологическим отделением Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0000-0003-4994-2608

Седашкина Ольга Александровна — к.м.н., врач нефрологического отделения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0000-0003-2864-6885

Баранникова Елена Александровна — врач нефрологического отделения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0000-0001-6778-8507

443095 Самара, ул. Ташкентская, д. 159

Системная красная волчанка — хроническое аутоиммунное заболевание, имеющее тяжелое течение и серьезный прогноз. У 44–70% пациентов с данной болезнью, начинающейся в детстве, развивается волчаночный нефрит — тяжелое осложнение, влияющее на выживание и качество жизни больных [1–4].

Медицинская география заболевания велика. Региональные и этнические особенности течения и исходов волчаночного нефрита у детей активно обсуждаются в зарубежной литературе. Многие исследователи из разных стран представляют результаты ретро- и проспективных наблюдений на протяжении 5 лет и более [5–9]. D. Vatinic и соавт. (2015) [5] приводят данные о 37 хорватских детях с поражением почек при системной красной волчанке. Период наблюдения пациентов составил от 1,1 до 21 года. Выживаемость оказалась наиболее низкой у больных с волчаночным нефритом IV класса [5]. S.M. Al-Maouf и соавт. (2017) [7] пишут об исходах поражения почек у 84 саудовских детей, обследованных за период с 2000 по 2015 г. [7]. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,3 года. Общая выживаемость пациентов: до 5 лет — 94% и до 10 лет — 87%. A. Elmoigny и соавт. (2015) [3] представили 16-летний опыт наблюдения египетских детей с волчаночным нефритом с оценкой клинических особенностей, гистопатологических паттернов, методов лечения и исходов. Всего изучено 136 пациентов, преобладали лица женского пола. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,1 года. В 1% случаев пациенты имели терминальную стадию хронической почечной недостаточности, 11% умерли.

H. Jebali и соавт. (2017) сообщают о 43 тунисских детях с волчаночным нефритом [6]. Средний срок наблюдения составил 77 мес. Общая 5-летняя выживаемость была у 86% больных, 10–15 лет — у 74%. Риск формирования терминальной стадии хронической почечной недостаточности увеличивался при возникновении острого повреждения почек в дебюте заболевания и развитии тубулоинтерстициального фиброза.

J. George и соавт. (2018) изучили особенности течения и рефрактерность к терапии волчаночного нефрита у индийских детей [9]. Ретроспективно рассмотрены истории болезни 34 детей с поражением почек. Пациентов наблюдали как минимум 5 лет, при этом пятилетняя выживаемость составила 79%. На прогноз влияли частые рецидивы болезни и рефрактерность к терапии.

Таким образом, по данным зарубежных исследователей, выживаемость детей до 5 лет колеблется от 79% (у индийских детей) до 94% (у саудовских пациентов), 10 лет и больше — от 74 и до 87%.

Иммуносупрессивная терапия волчаночного нефрита в последние десятилетия привела к значительному изменению результатов лечения. Так, по мнению D.Y. Yarp и соавт. (2018) [10], кортикостероиды

в сочетании с микофеноловой кислотой или циклофосфамидом повышают эффективность лечения у большинства пациентов, но степень улучшения клинических результатов имеет значительные индивидуальные вариации [10].

В исследовании H. Tanaka и соавт. (2017) подчеркиваются трудности подбора препаратов для лечения детей и особенно подростков с волчаночным нефритом [11]. В настоящее время продолжают исследования по применению лекарственных средств для контроля воспалительных процессов при системной красной волчанке, используются следующие лекарственные средства: ритуксимаб, белимумаб, бортезомиб, экулизумаб [12].

В последние годы проведено много рандомизированных исследований, сравнивающих стратегии терапии волчаночного нефрита [13]. В 2012 г. эти данные были включены в 6 различных руководств по лечению поражения почек при системной красной волчанке, в том числе у детей. В них представлены основные принципы лечения — международные, европейские, американские.

N. Groot и соавт. (2017) [14] приводят научно обоснованные современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом для обеспечения детей единой и качественной помощью. Рекомендации подготовлены по инициативе SHARE — Единого центра и точки доступа для педиатрической ревматологии в Европе. Представлены различные варианты лечения с учетом морфологического класса. D. Tunnicliffe и соавт. (2015) [15] считают, что на практике в лечении при системной красной волчанке существуют различия. Так, отмечено, что имеется значительный разброс в рекомендациях по лечению при различных классах волчаночного нефрита. Обсуждается современная роль ритуксимаба в терапии данной патологии [16]. Сохраняющийся американский стандарт лечения состоит из начальной (индукционной) и расширенной (поддерживающей) фаз, в которых стероиды используются в комбинации с циклофосфамидом или другим иммуносупрессивным препаратом (микофенолата мофетил, азатиоприн) [17].

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на своевременном определении класса волчаночного нефрита, а также поиске лекарственных препаратов, обладающих минимальной токсичностью и улучшающих отдаленный исход заболевания. Биопсия почек — «золотой стандарт» диагностики [18]. Однако она инвазивна и нередко вызывает осложнения. Обсуждается роль различных биомаркеров в крови и моче для диагностики волчаночного нефрита [19].

Таким образом, вопросы диагностики, лечения и мониторинга течения болезни у детей с волчаночным нефритом остаются актуальной проблемой

в педиатрии. В связи с этим мы предприняли настоящее исследование.

Цель исследования: оценка течения и исходы волчаночного нефрита у детей в Самарском регионе; определение эффективности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при данном заболевании.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 36 детей с диагнозом системная красная волчанка, волчаночный нефрит в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст составил $12,5 \pm 4,7$ года), которые наблюдались в детском региональном нефрологическом центре на базе Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина в 20-летний период с 2000 и по 2019 г. Возраст детей на момент дебюта заболевания составил от 11 мес и до 3 лет включительно — 5 пациентов (13,9%); 4–6 лет — 8 (22,2%); 7–14 — 15 (41,7%); 15–17 лет — 8 (22,2%). Преобладали дети школьного возраста. Девочек было несколько больше — 24 (66,7%), мальчиков — 12 (33,3%). Длительность заболевания к началу нашего исследования составила: минимальная до 1 мес, максимальная — до 14,5 года (в среднем $6,8 \pm 5,5$ года).

Для оценки нефропротективного эффекта энalapрила мы выделили две группы детей с волчаночным нефритом. В 1-ю группу вошли 12 пациентов, получающих препарат в течение 2 лет, во 2-ю группу — 11 детей без терапии ингибиторами АПФ. Данные пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и получаемому основному лечению (глюкокортикостероидные, иммуносупрессивные препараты). В остром периоде у 23 обследованных детей артериальной гипертензии не отмечено. При повышении артериального давления, возникающем как осложнение основной терапии волчаночного нефрита, для лечения артериальной гипертензии использовали блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы.

Дети, рожденные в середине 90-х годов XX века — в начале 2000-х годов, при достижении 18-летнего возраста передавались во взрослую сеть первичного звена здравоохранения. Мы проследили судьбу пациентов, работая с архивом нефрологического и диализного отделений, а также путем прямого контакта с нефрологами взрослой поликлиники.

Для диагностики заболевания использовали федеральные клинические протоколы [20] и рекомендации Группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (SLISS, 2012) при наличии 4 критериев, в том числе иммунологического, а также Американской коллегии ревматологов (ACR, 1997), если пациент имел 4 критерия из 11 [21]. Дети получали комплекс клинико-лабораторных, иммунологических, инструментальных и морфологических исследований. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по формуле Шварца.

Результаты и обсуждение

В числе пациентов регионального нефрологического центра с волчаночным нефритом были как поступавшие в остром периоде с первым эпизодом болезни или с рецидивом, так и больные в состоянии ремиссии, госпитализированные для планового обследования. В среднем каждый ребенок с впервые выявленным заболеванием в течение года поступал в отделение детской нефрологии 3 раза (минимум 1–2, максимум до 6 раз). В большинстве случаев поражение почек отмечено в дебюте системной красной волчанки — у 26 (72,2%) детей; 10 (27,8%) пациенты с волчаночным нефритом были переведены из кардиоревматологического отделения, где они лечились по поводу системной красной волчанки и миокардита.

Волчаночный нефрит характеризовался следующими проявлениями. В 100% случаев определена протеинурия ($>0,5$ г/сут); у 17 (47,2%) пациентов — нефротический синдром, у 2 из них сначала был диагностирован первичный нефротический синдром и лишь при повторном поступлении была диагностирована системная красная волчанка. У 8 детей нефротический синдром был неполным — без отеков и/или гиперлипидемии. Выраженные отеки, снижение суточного диуреза отмечено у 9 пациентов. Гиперхолестеринемия выявлена у 7 (19,4%) детей с колебаниями уровня холестерина от 8,5 до 18,4 ммоль/л. Гипопротеинемия имела в 13 (36,1%) случаях. Микрогематурия наблюдалась у 55,6% пациентов (6–40 эритроцитов в поле зрения). Почечная недостаточность острого периода была выявлена у 8 (22,2%) детей, нередко сопровождалась макрогематурией, артериальной гипертензией, выраженным отеочным синдромом, длительной олигурией, азотемией. При этом уровень креатинина в сыворотке крови достигал 136–384 мкмоль/л; мочевины — 9,8–30,5 ммоль/л. Данным пациентам был проведен перитонеальный диализ.

Артериальная гипертензия отмечена у 10 (27,8%) детей. Декомпенсация функций почек в дебюте болезни, выраженная макрогематурия, артериальная гипертензия служат неблагоприятными прогностическими признаками, по мнению ряда авторов [22, 23] и по нашему мнению. Из 6 пациентов с таким дебютом заболевания 4 умерли.

При биопсии почек у 10 детей выявлен мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (частота признака 70%), в том числе у 2 пациентов с выраженным тубулоинтерстициальным и сосудистым компонентами; минимальные изменения, болезнь тонких мембран (20%), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит с сегментарным гломерулосклерозом (10%). По данным биопсии, преобладали пролиферативные классы волчаночного нефрита (III — очаговый или сегментарный волчаночный нефрит, IV — диф-

фузный пролиферативный). У 4 детей определен III тип поражения почек (очаговый пролиферативный гломерулонефрит, активный, с сегментарными (тотальными — у одного ребенка) повреждениями мезангия). В 6 случаях выявлен диффузный пролиферативный экстракапиллярный гломерулонефрит. Клинически у данных пациентов заболевание сопровождалось почечной недостаточностью, у 5 детей — выраженной артериальной гипертензией. Ограничения в проведении биопсии были связаны с разными причинами (технические причины, отказ родителей).

Кроме поражения почек, определяли экстра-ренальные проявления системной красной волчанки (табл. 1). Нередко у детей выявляли полисистемные поражения. У ребенка Г., 7 лет, дебют заболевания с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью сочетался с миокардитом, артериальной гипертензией и поражением ЦНС. У пациента развилось преходящее нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне среднемозговой и затылочной артерий. В последующем тяжелые осложнения были купированы.

У 38,9% детей в дебюте заболевания наблюдалось повышение температуры тела до фебрильной. Начало болезни чаще было связано с перенесенными инфекционными заболеваниями: ОРВИ, гриппом, ангиной, лимфаденитом, фурункулезом. У двух девочек-подростков дебют был связан с наступлением менархе. Отягощенная наследственность выявлена у 5 (13,9%) пациентов: матери 2 детей имели системную красную волчанку, мезангиопролиферативный гломерулонефрит отмечен у ближайших родственников 2 пациентов, хроническая почечная недостаточность — у отца одного ребенка.

По частоте выявления среди гематологических изменений на первом месте была анемия: у большинства пациентов — негемолитическая, нормо- или гипохромная, не сопровождалась ретикулоцитозом (75,0%); в 14,9% случаев — тяжелая гемолитическая анемия, кумбс-позитивная. Повышение СОЭ отмечено у 91,7% больных, лейкопения — у 1/3 пациентов.

Повышение титра антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) имелось у 28 (77,8%) детей. Выявлены и другие иммунологические и серологические изменения: повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов у 19 (52,8%) детей, антинуклеарный фактор определен у 34 (94,4%) детей, положительный волчаночный антикоагулянт — у 7 (19,4%).

Основу терапии волчаночного нефрита составляли глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты, которые мы применяли в различных комбинациях. В период индукции ремиссии все дети получали преднизолон, его дозировка зависела от степени активности процесса (начальная доза 0,25–1,0 мг/кг сут при низкой и умеренной активности в течение 4–6 нед). В остром периоде у 11 пациентов назначение

Таблица 1. Экстра-ренальные, лабораторные и иммунные проявления в дебюте системной красной волчанки у 36 детей

Table 1. Emergency, laboratory and immunological manifestations in the debut of systemic lupus erythematosus in children

Проявления системной красной волчанки	Число больных, абс. (%)
Экстра-ренальные проявления	
Острое, активное поражение кожи: – сыпь на скулах (эритема), – сыпь пятнисто-папулезная, – фотосенсибилизация, – капилляриты	8 (22,2) 3 (8,3) 5 (13,8) 11 (30,6)
Поражение слизистых оболочек (гингивит, стоматит, хейлит)	15 (41,7)
Артрит (2 периферических сустава и более)	6 (16,7)
Серозит: – плеврит, – перикардит	4 (11,1) 2 (5,6)
Поражение ЦНС – эпилептический приступ, – психоз, – нарушения поведения (эмоциональная лабильность, негативизм и др.)	2 (5,6) 3 (8,3) 18 (50,0)
Поражение сердечно-сосудистой системы – миокардит	10 (27,8)
Гематологические проявления	
Гемолитическая анемия (гемоглобин 40–63 г/л) с ретикулоцитозом, Кумбс-позитивная	5 (14,9)
Негемолитическая анемия (гемоглобин 52–105 г/л), Кумбс-негативная	27 (75,0)
Лейкопения ($1,2-3,8 \cdot 10^9/\text{л}$)	12 (33,3)
Тромбоцитопения ($30-75 \cdot 10^9/\text{л}$)	7 (19,4)
СОЭ 22–58 мм/ч	33 (91,7)
Иммунные нарушения	
а-ДНК	28 (77,8)
антинуклеарный фактор	34 (94,4)
положительный тест на волчаночный антикоагулянт	7 (19,4)
положительная реакция Кумбса	7 (19,4)

преднизолона сочетали с пульс-терапией метилпреднизолоном. Мы использовали внутривенное введение препарата в дозе 20–30 мг/кг на одно введение (не более 1000 мг) 3 дня последовательно, затем переходили на пероральное применение преднизолона (2 мг/кг) в течение 6–8 нед, постепенно снижая дозу до 0,3–0,5 мг/кг/сут в течение 3 мес.

При неблагоприятном клиническом течении, высокой активности процесса, а также, учитывая,

что у наших пациентов преобладали пролиферативные классы волчаночного нефрита, вместе с кортикостероидами проводили циклы пульс-терапии циклофосфамидом (внутривенное введение в дозе 500–1000 мг/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес). Пациентам с почечной недостаточностью, азотемией проводили плазмаферез (от 5 до 10 сеансов ежедневно). При рецидивирующем характере заболевания, сохранении активности процесса и рефрактерности к терапии, а также при наличии признаков гормонозависимости и гормонотоксичности корректировали терапию — отменяли глюкокортикостероиды, применяли блокатор кальциневрина (циклоспорин А) — у 11 пациентов (150–200 мг/м², при достижении ремиссии постепенно снижали дозу до 0,5–1,0 мг/кг/сут) и/или микофеноловую кислоту — у 14 детей (600 мг/м² 2 раза в сутки).

Применение селективных иммуносупрессоров (циклоспорин А, микофеноловая кислота) повышало эффективность лечения. Ремиссия (чаще неполная) без рецидивов длилась от 12 мес до 5 лет у 88,9% детей.

Нами отмечены реакции на введение циклофосфамида в виде кашля, першения, рвоты у единичных больных. С применением циклоспорина А связаны такие нежелательные эффекты, как гипертрихоз, гиперплазия десен, транзиторное ухудшение функций почек (у 4 больных). Длительность приема препарата составила от 6 мес до 5 лет под контролем содержания его в крови. На фоне применения циклоспорина проведены снижение дозы или отмена преднизолона у ряда пациентов.

Клинический пример. Мальчик Ю., 14 лет. Болен в течение 5 лет. Заболевание началось с острого повреждения почек и проявлений смешанной формы гломерулонефрита. После индукции ремиссии и купирования почечной недостаточности через год снова наступило обострение заболевания. Был уточнен диагноз: системная красная волчанка, волчаночный нефрит. До этого лечился кортикостероидами и циклофосфаном. После коррекции диагноза в связи с обострением был назначен циклоспорин А, который ребенок получал в течение 3 лет. Через 2 года от начала лечения этим препаратом преднизолон был отменен. Отмечена полная клинико-лабораторная ремиссия, которая продолжается в течение 3 лет. Скорость клубочковой фильтрации составляет 120 мл/мин (хроническая болезнь почек I стадии). Начато снижение дозы циклоспорина с последующей отменой.

Продолжительность применения микофеноловой кислоты в качестве поддерживающей терапии при волчаночном нефрите по рекомендации Объединенной европейской лиги против ревматизма и Европейской почечной ассоциации диализа и трансплантации составляет не менее 3 лет. Мы имеем 7-летний опыт назначения препарата. Использование микофеноловой кислоты столь длительное время не вызвало побочных реакций.

В связи с неснижающейся иммунологической активностью 3 пациента с полисистемными поражениями были переведены на программы с применением биологических методов лечения. Вследствие неэффективности преднизолона в сочетании с циклофосфамидом пульс-терапию применяли в сочетании с использованием генно-инженерного препарата ритуксимаба (375 мг/м² один раз в неделю на протяжении 4 нед).

Существует точка зрения, что, несмотря на достижение раннего клинического ответа, почка при волчаночном нефрите подвергается долговременному повреждению [11, 18]. При этом имеются сосудистые поражения, обусловленные основным процессом и сопутствующим антифосфолипидным синдромом [18]. В период стихания острого процесса и выхода в ремиссию в схему лечения нами были добавлены ингибиторы АПФ (эналаприл); у пациентов с артериальной гипертензией после острого периода использование данного препарата было продолжено. Эналаприл в субгипотензивной дозе (0,3–0,5 мг/кг/сут) назначали вместе с иммуносупрессивным препаратом для нормализации параметров кровотока в иммуновоспаленном органе. С нашей точки зрения, необходимо включать ингибиторы АПФ для улучшения долгосрочной функции и выживаемости почек в период стихания острого процесса и выхода в ремиссию. Данные препараты действуют на факторы прогрессии хронической болезни почек и сердца, блокируют потенциально негативные эффекты ангиотензина II и препятствуют развитию нефросклероза [24].

Ингибиторы АПФ можно применять длительное время в отсутствие побочных явлений. Нами получен патент на изобретение «Способ лечения детей с нефротическим синдромом в период ремиссии и оценка его эффективности» (RU 2733170 C1 от 29.09.2020 г.). В клинических рекомендациях «Нефротический синдром у детей» для проведения гипотензивной и нефропротекторной терапии есть рекомендации блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему ингибиторами АПФ при артериальной гипертензии или снижении скорости клубочковой фильтрации [25]. Однако в настоящее время нет рекомендаций по раннему (при сохранной функции почек и нормальном уровне артериального давления) длительному использованию субгипотензивных доз ингибиторов АПФ для реализации их антипротеинурического и антисклеротического эффектов. Сущность предложенного способа лечения нефротического синдрома у детей в период достижения ремиссии и начала поддерживающей терапии заключается в том, что мы модифицируем схему стандартного лечения с обязательным включением в нее ингибиторов АПФ, независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, в субгипотензивной дозе.

Эффективность применения эналаприла представлена в табл. 2. Согласно результатам нашего

исследования эффективность использования ингибиторов АПФ у детей с волчаночным нефритом подтверждена изменением основных клинических и лабораторных показателей: частота рецидивов в год (отношение шансов — ОШ 0,280; 95% доверительный интервал — ДИ 0,095–0,624); средний уровень систолического артериального давления (ОШ 0,533; 95% ДИ 0,283–1,845); альбумин сыворотки крови (ОШ 0,146; 95% ДИ 0,052–0,510); креатинин сыворотки крови (ОШ 0,112; 95% ДИ 0,029–0,443); мочевины сыворотки крови (ОШ 1,431; 95% ДИ 0,848–3,256); суточная протеинурия (ОШ 0,032; 95% ДИ 0,017–0,282); скорость клубочковой фильтрации (ОШ 0,079; 95% ДИ 0,021–0,340).

Результаты лечения больных с волчаночным нефритом в виде раннего ответа представлены на рис. 1 (приведены данные после первого эпизода заболевания). Выход в ремиссию отмечен у 32 (88,9%) пациентов.

Мы изучали наблюдаемых пациентов в динамике, при этом у 83,3% детей преобладало медленно прогрессирующее течение заболевания. Рецидивы нефрита возникли в 100% случаев. По нашим данным, чем младше возраст детей к началу заболевания (от 11 мес и до 4 лет), тем чаще возникали рецидивы волчаночного нефрита, рефрактерность к лечению, клиническая манифестация с ярко выраженным нефротическим синдромом. Рано появлялись такие осложнения терапии, как остеопороз, медикаментозный гиперкортицизм, задержка физического развития, нанизм, присоединение инфекций (кандидозной, герпетической), симптоматическая артериальная гипертензия. У детей школьного возраста встречались те же осложнения, в том числе инфекционные (цитомегаловирусная инфекция), но отмечено больше сопутствующей патологии в виде оксалурии, ожирения, хронического тонзиллита, хронического

гастрита, гастроудоденита, а также прогрессирование хронической болезни почек.

Дебют волчаночного нефрита у подростков, по нашим наблюдениям, прогностически более неблагоприятный. Мы наблюдали пациента, заболевшего в возрасте 15,5 года. Морфологический диагноз — мезангиопролиферативный нефрит с тубулоинтерстициальным и сосудистым компонентом, очаговым гломерулосклерозом (IV класс волчаночного нефрита). Несмотря на комплексную иммуносупрессивную терапию, заболевание прогрессировало, развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности, пациента перевели на диализную терапию. Летальный исход наступил в возрасте 23 лет от присоединения тяжелой бактериальной инфекции.



Рис. 1. Ближайшие клинические ответы на терапию у пациентов с волчаночным нефритом.

Fig. 1. Immediate clinical responses to therapy in patients with lupus nephritis.

Таблица 2. Эффективность использования эналаприла у детей с волчаночным нефритом

Table 2. Effectiveness of using enalapril in children with lupus nephritis

Клинические и лабораторные показатели	Пациенты с волчаночным нефритом (n=23)		Уэпм
	I (n=12)	II (n=11)	
Клинические показатели:			
частота рецидивов в год	0,2 [0,05; 0,5]	0,4 [0,1; 0,8]	56*
средний уровень САД	115,0 [110,5; 122,0]	123,0 [117,0; 132,0]	78*
Лабораторные показатели сыворотки крови:			
альбумин, %	47,5 [42,2; 54,6]	42,2 [34,5; 49,8]	44*
креатинин, мкмоль/л	96,5 [78,5; 125,8]	114,5 [92,5; 133,2]	85*
мочевина, ммоль/л	5,8 [3,0; 7,7]	6,3 [4,2; 9,1]	23
Лабораторные показатели мочи:			
протеинурия, г/л/сут	0,09 [0,05; 0,25]	0,5 [0,2; 1,1]	325*
Расчетные показатели:			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,0 [82,0; 112,0]	76,5 [67,0; 93,0]	204*

Примечание. U — критерий Манна–Уитни, U_{кр}=38 при p=0,05, * — статистически значимые критерии. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения: 5-летняя выживаемость пациентов составила 100% (36 детей); 10-летняя — 91,6% (33 пациента).

В настоящее время мы имеем следующие данные о больных: 10 из них по возрасту остаются под наблюдением педиатра. Все дети живы с выживаемостью почек 100%. Под «выживаемостью» почек мы понимаем нахождение ребенка на момент экспертизы на этапе консервативного лечения хронической болезни почек (до перехода в диализную стадию, терминальную стадию хронической почечной недостаточности).

По данным катамнеза, мы получили сведения о судьбе 26 бывших наших пациентов (возраст на данный момент от 20 до 30 лет), переведенных под наблюдение терапевта, нефролога (рис. 2). Состояние ремиссии отмечено у 15 (57,7%), у 6 (23,1%) процесс продолжает рецидивировать, и больные получают разные варианты иммуносупрессии. На диализ были взяты 5 (19,2%) человек, которые позже умерли. У данных пациентов отмечено сохранение иммунной активности, непрерывно-рецидивирующее течение заболевания с полисистемными поражениями. Летальный исход у всех больных связан с внепочечными причинами (пневмония, вызванная цитомегаловирусной и сочетанной бактериальной инфекцией у 1 пациента; развившимися на фоне диализной терапии сердечно-сосудистыми осложнениями — у 3; присоединение тяжелой бактериальной инфекции с развитием сепсиса — у 1).

Все взрослые пациенты наблюдаются нефрологом в условиях поликлиники, периодически госпитализируются в ревматологическое или нефрологическое отделения. При этом имелись постоянный риск развития инфекционных заболеваний, а также остеопороз, поражения сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, катаракта.

Заключение

Волчаночный нефрит у детей имеет тяжелое рецидивирующее течение, особенно если начинается в раннем и подростковом возрасте, нередко осложняется острым повреждением почек в дебюте заболевания с дальнейшим прогрессированием хронической болезни почек и возможным развитием полисистемных поражений. Дети с волчаночным нефритом нуждаются в многолетней (не менее 3 лет) лекарственной терапии. К каждому ребенку нужен индивидуальный подход с назначением поддерживающего



Рис. 2. Отдаленные исходы волчаночного нефрита у взрослых пациентов.

Fig. 2. Long-term outcomes of lupus nephritis in adult patients.

лечения, включающего в том числе нефропротекцию, что улучшает отдаленные результаты: снижение частоты рецидивов заболевания в 2 раза (ОШ 0,280; 95% ДИ 0,095–0,624); уменьшение уровня протеинурии в 5 раз (ОШ 0,032; 95% ДИ 0,017–0,282).

Длительная кортикостероидная терапия нередко приводит к остеопорозу, который обуславливает необходимость специального лечения с назначением витамина D, препаратов кальция. При использовании современных подходов к лечению волчаночного нефрита пациенты в большинстве случаев находятся в длительной ремиссии заболевания. Общая выживаемость и выживаемость почек в наших наблюдениях находятся на уровне международных показателей.

Возможные осложнения заболевания и его лечения в первую очередь требуют внимания врачей первичного звена здравоохранения. Больным с системной красной волчанкой, поражением почек необходим междисциплинарный подход с наблюдением многими специалистами, а также активное участие в лечении членов семьи пациента. Больные волчаночным нефритом нуждаются в системной помощи, включающей не только оптимальный уход и лечение, но и организационные решения для бесплатного обеспечения лекарственными препаратами за счет создания областного регистра и включения его в федеральные и региональные программы льготного обеспечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурегимова Ф.Н., Гуркина О.П., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 295–300.

- [Kostik M.M., Kuchinskaya E.M., Abduragimova F.N., Gurina O.P., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G. Experience using rituximab in children with systemic lupus red: retrospective study of a series of cases. Voprosy sovremennoi pediatrii 2016; 15(3): 295–300. (in Russ.)]

2. Houssiau F.A., Lauwerys B.R. Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(3): 319–328. DOI: 10.1016/j.berh.2013.07.004
3. Elmougy A., Sarhan A., Hammad A., El-Refaey A., Zedan M., Eid R. et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol* 2015; 28(5): 557–562. DOI: 10.1007/s40620-014-0157-x
4. Almaani S., Meara A., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis. *CJASN* 2017; 12(5): 825–835. DOI: 10.2215/CJN.05780616.
5. Batinić D., Milošević D., Čorić M., Topalović-Grković M., Jelušić M., Turudić D. Lupus nephritis in Croatian children: clinicopathologic findings and outcome. *Lupus* 2015; 24(3): 307–314. DOI: 10.1177/0961203314563133
6. Jebali H., Hajji M., Rais L., Hamida F.B., Beji S., Zouaghi M.K. Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: a review of 43 patients. *Pan African Med J* 2017; 27: 153. DOI: 10.11604/pamj.30/06/2017
7. Al-Mayouf S.M., AL Ameer A., Alfattani A., Isonbul A. Outcome of childhood lupus nephritis in Saudi children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(5): 1015–1020. DOI: 10.4103/1319-2442.215142
8. Wenderfer S.E., Ruth N.M., Brunner H.I. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res* 2017; 81(3): 406–414. DOI: 10.1038/pr.2016.247
9. George J., Sankaramangalam K.P., Sinha A., Hari P., Dinda A.K., Bagga A. Lupus Nephritis in Indian Children: Flares and Refractory Illness. *Indian Pediatr* 2018; 55(6): 478–481. DOI: 10.1007/s13312-018-1337-x
10. Yap D.Y., Cusen Y., Tac Mao Chan. Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrol (Carlton)* 2018; 23(Suppl 4): 80–83. DOI: 10.1111/nep.13469
11. Tanaka H., Joh K., Imaizumi T. Treatment of pediatric-onset lupus nephritis: a proposal of optimal therapy. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(5): 755–763. DOI: 10.1007/s10157-017-1381-1
12. Quintana L.F., Jayne D. Sustained remission in lupus nephritis: still a hard road ahead. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(12): 2011–2018. DOI: 10.1093/ndt/gfv381
13. Wilhelmus S., Bajema I.M., Bertsias G.K., Boumpas D.T., Gordon C., Lightstone L. et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(6): 904–913. DOI: 10.1093/ndt/gfv102
14. Groot N., de Graeff N., Marks S.D., Brogan P., Avcin T., Badier-Meunier B. et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(12): 1965–1973. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
15. Tunnicliffe D.J., Singh-Greval D., Kim S., Criag J.C., Tong A. Diagnosis, Monitoring and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(10): 1440–52. DOI: 10.1002/acr.22591
16. Mok C.C. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015; 18(2): 154–163. DOI: 10.1111/1756-185X.12463
17. Dall Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curropin Rheumatol* 2017; 29(3):241–247. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000381
18. Захарова Е.В. Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита (обзор литературы и два наблюдения). *Нефрология и диализ* 2007; 9(2): 192–197. [Zaharova E.V. The role of cyclosporine in the treatment of lupus nephritis. (literature review and two observations). *Nefrologiya i dializ*. 2007; 9(2): 192–197. (in Russ.)]
19. Smith E.M.D., Beresford M.W. Urinary biomarkers in childhood lupus nephritis. *Clin Immunol* 2017; 185: 21–31. DOI: 10.1016/j.clim.2016.06.010
20. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никушина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(1): 19–37. [Aleksееva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva N.S. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2018; 17(1): 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853. (in Russ.)]
21. Соболева М.К., Симантовская Т.П., Соболев Н.М., Кольцова Е.В., Абдина Н.М., Тимохина В.П. и др. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы. *Педиатрия* 2012; 91(6): 22–28. [Soboleva M.K., Simantovskaya T.P., Sobol N.M., Koltsova E.V. Abdina N.M., Timochina V.P. et al. Kidney damage in systemic lupus erythematosus in children and adolescents: features of the course and outcomes. *Pediatriya* 2012; 91(6): 22–28. (in Russ.)]
22. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725–1732.
23. Wenderfer S.E., Eldin K.W. Lupus Nephritis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(1): 87–99. DOI: 10.1016/j.pci.2018/08/007
24. Конради А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиции нефропротекции. *Артериальная гипертензия* 2004; 10(4): 177–180. [Konradi A.O. The rational choice of an ACE inhibitor from a position of nephroprotection. *Arterial'naya gipertenziya* 2004; 10(4): 177–180. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-4-177-180 (in Russ.)]
25. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации РФ, Союз педиатров России. М., 2014; 15. [Nephrotic syndrome in children. Clinical guidelines of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2014; 15. (in Russ.)]

Поступила: 12.04.20

Received on: 2020.04.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Опыт курсового применения анти-IgE-терапии при бронхиальной астме у детей

С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова, И.Е. Зорина, А.Е. Богорад

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

Experience in Course of Anti-IgE Therapy of Bronchial Asthma in Children

S.E. Dyakova, Yu.L. Mizernitskiy, L.V. Sokolova, I.E. Zorina, A.E. Bogorad

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

Обобщены результаты клинической апробации Минздрава «Персонализированная терапия бронхиальной астмы у детей с применением курсового метода использования моноклональных антител (анти-IgE-терапии)» в целях оценки влияния данного вида лечения на частоту обострений заболевания, в том числе ассоциированных с сезонными острыми респираторными инфекциями. Сделан вывод о высокой клинической эффективности в отношении всех изучаемых параметров и безопасности данного вида лечения. Установлено, что сопутствующий анти-IgE-терапии мониторинг уровня специфических рецепторов к IgE на базофилах методом цитофлуометрии делает возможным прогнозирование эффективности и индивидуальной продолжительности анти-IgE-терапии неконтролируемой atopической бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, частота обострений, респираторные инфекции, курсовое лечение омализумабом, клиническая эффективность, рецепторы к IgE на базофилах, цитофлуометрия.

Для цитирования: Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Зорина И.Е., Богорад А.Е. Опыт курсового применения анти-IgE-терапии при бронхиальной астме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 116–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-116-121

The results of the clinical approbation of Patient-specific therapy of bronchial asthma in children using the course method of application of the monoclonal antibodies (anti-IgE-therapy) by the Ministry of Health are summarized in order to assess the effect of this type of treatment on the disease exacerbation rate, including those associated with the seasonal acute respiratory infections. The conclusion was made regarding the high clinical efficiency in relation to all parameters studied and safety of this type of the treatment. It was determined that the monitoring of the level of specific IgE receptors on basophils using the cytoflowmetry method, which is concomitant to anti-IgE therapy, makes it possible to predict the efficiency and individual duration of anti-IgE therapy for uncontrolled atopical bronchial asthma in children.

Key words: children, bronchial asthma, exacerbation rate, respiratory infections, omalizumab course treatment, clinical efficiency, IgE receptors on basophils, cytoflowmetry.

For citation: Dyakova S.E., Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V., Zorina I.E., Bogorad A.E. An experience of course using of anti-IgE therapy in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 116–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-116-121

В настоящее время анти-IgE-терапия рассматривается в основном в качестве долгосрочной терапии трудно контролируемой atopической бронхиальной астмы. Многими исследователями показаны высокая эффективность и безопасность этого вида

лечения [1–12], однако широкому его распространению в России препятствуют ряд организационных трудностей и высокая стоимость препарата [1, 3]. Кроме того, не установлено, сколь продолжительной должна быть анти-IgE-терапия для достижения полного контроля над заболеванием, что, безусловно, негативно влияет на мотивации пациента и врачей при принятии решения о ее назначении [13–20].

В связи с этим в отделе хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в рамках клинической апробации Минздрава России была определена эффективность курсового применения анти-IgE-терапии препаратом омализумаб у детей с atopической бронхиальной астмой. Основная задача клинической апробации — оценка влияния данного вида лечения на частоту обострений заболевания, в том числе ассоциированных с сезонными острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [21–24]. Исходя из дизайна клинической апробации после предварительного обследования, верифицирующего исходное состояние детей с бронхиальной астмой, начиная с весны проводился 6-месячный

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3445-4903
e-mail: svetlanadjak@rambler.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. клиническим отделением пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ный курс анти-IgE-терапии препаратом омализумаб в индивидуально подобранных дозах с последующей клинико-лабораторной оценкой эффективности.

Характеристика детей и методы исследования

Исходно в клиническую апробацию были включены 30 детей с подтвержденным диагнозом atopической бронхиальной астмы различной степени тяжести. Средний возраст пациентов составил $10,2 \pm 2,8$ года (6–15), 25 (83%)* детей составляли мальчики, преимущественно жители Московской области; среди них 12 детей имели частично контролируемую тяжелую бронхиальную астму, 18 – средне-тяжелую. В ходе клинической апробации 1 ребенок выбыл после второго введения омализумаба в связи с развитием нежелательного явления (выраженная головная боль на 7-й день от первого и второго введения омализумаба), а 2 детей прервали участие в клинической апробации на разных сроках лечения омализумабом по семейным обстоятельствам.

В рамках клинической апробации в период лечения омализумабом всем пациентам ежемесячно проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка АСТ-теста (Asthma Control Test), спирометрия с функциональными пробами (с бронхолитиком и физической нагрузкой), забор крови для специального лабораторного обследования. Осуществляли коррекцию базисной терапии, а также подкожное введение омализумаба, доза которого была рассчитана перед инициацией анти-IgE-терапии индивидуально согласно таблицы дозирования с учетом уровня общего IgE и массы тела – уровень IgE в среднем составил $209,5 \pm 64,9$ (30–550) МЕ/мл; средняя масса тела $41,2 \pm 8,6$ (19–95) кг.

Результаты

Исходно на момент включения в клиническую апробацию частота обострений бронхиальной астмы составила $8,1 \pm 3,7$ (4–18) раза в год, из них частота обострений заболевания, индуцированных сезонными ОРИ, была $5,7 \pm 1,7$ (3–8) раза в год. Низкая толерантность к психоэмоциональным и физическим нагрузкам разной степени выраженности имела у 27 (90%) из 30 пациентов.

По данным исходного тестирования, большинство пациентов демонстрировали недостаточный контроль над симптомами бронхиальной астмой: средний АСТ = $16,9 \pm 3,4$ балла (при норме >20 баллов); у 15 из 30 детей бронхиальная астма была неконтролируемой (АСТ < 15 баллов), у 12 – частично контролируемой (АСТ = 15–20 баллов). Среди наиболее распространенных сенсibilизирующих факторов были компоненты домашней пыли (у 16; 51%), эпидермиса кошки (у 15; 50%), пыльцы березы (у 13; 43%), трав

(у 8; 26%) и плесени (у 4; 13%). В большинстве случаев имела поливалентная сенсibilизация к респираторным аллергенам разных классов; у 5 пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения и достоверно увеличенным уровнем общего IgE при многократном обследовании сенсibilизирующие факторы не установлены. Выраженные симптомы сопутствующего круглогодичного аллергического ринита имелись у 20 человек (у 9 – в сочетании с поллинозом), у 5 пациентов бронхиальная астма сопровождалась atopическим дерматитом, у 8 детей имелись рецидивирующие отеки Квинке и крапивница.

При спирометрии исходно отмечались значительные колебания объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – 67–121% от должных величин (в среднем $ОФВ_1$ составил $87,3 \pm 15,2\%$).

На момент включения в клиническую апробацию в качестве базисной терапии 3 ребенка получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких и средних дозах в сочетании с аллерген-специфической иммунотерапией, 15 детей лечились комбинированными ИГКС в средних дозах, 9 пациентов – комбинированными ИГКС в высоких дозах.

В ходе данной клинической апробации была предпринята попытка оценки формирования индивидуального иммунного ответа на инициацию анти-IgE-терапии препаратом омализумаб с помощью мониторинга уровня базофилов, несущих рецепторы к IgE, методом проточной цитофлуориметрии (Allergenicity kit; Beckman coulter) [25–27]. Эти исследования были выполнены в лаборатории общей патологии института (с участием к.б.н. Т.Г. Шаповаловой и к.б.н. А.Г. Куприяновой). Исходно уровень базофилов, несущих рецепторы к IgE ($CD193$), составил в среднем $97,3 \pm 0,97$ (95,3–99)%, при этом интенсивность свечения базофилов, отражающая плотность специфических рецепторов к IgE на базофилах, составила $9,8 \pm 2,1$ (1,59–28,4) усл.ед. На фоне терапии омализумабом по мере увеличения срока лечения количество базофилов, несущих рецепторы к IgE, прогрессивно сокращалось: уже после первого введения омализумаба оно в среднем составило $45,2 \pm 18,5$ (4,5–97,2)%, а интенсивность свечения базофилов при этом сократилась до $0,54 \pm 0,23$ (0,29–1,24) усл.ед. После второго введения базофилов, несущих рецепторы к IgE, стало $37,9 \pm 12,7$ (2,67–88,5)%, а интенсивность свечения составила $0,77 \pm 0,4$ (0,36–1,81) усл.ед. После третьего введения омализумаба было $21,5 \pm 9,8$ (0,83–67,7)% базофилов с рецепторами к IgE и интенсивность их свечения составляла $0,69 \pm 0,3$ (0,26–1,46) усл.ед.; к концу 6-го месяца лечения осталось только $24,5 \pm 9,5$ (2,33–91,2)% базофилов со специфическими рецепторами к IgE и интенсивность их свечения сократилась до $0,74 \pm 0,4$ (0,37–3,0) усл.ед. Следует отметить, что у 1/3 больных детей нелинейное изменение количества рецепторов к IgE на базофилах напрямую зависело от наличия у пациентов сезонной

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

сенсibilизации (цветение сорных трав, плесневая сенсibilизация) и связанных с ней обострений.

Спустя 3 мес после завершения 6-месячной терапии омализумабом было проведено повторное обследование (рис. 1). Клинически у 24 из 27 пациентов отмечено значительное улучшение в течении бронхиальной астмы: сокращение эпизодов удушья, возрастание переносимости физических нагрузок, уменьшение потребности в лекарственной терапии, сокращение числа ОРИ и связанных с ними обострений бронхиальной астмы, уменьшение симптомов сопутствующих аллергических заболеваний, а результат АСТ в среднем увеличился с $16,9 \pm 0,3$ до $23,1 \pm 0,2$ балла (при норме более 20 баллов). У 16 больных к завершению клинической апробации бронхиальная астма стала контролируемой (АСТ >20 баллов), у 9 — частично контролируемой (АСТ=15–20 баллов), у 2 осталась неконтролируемой (АСТ <15 баллов).

В целом частота обострений бронхиальной астмы за исследуемый период уменьшилась в среднем с $8,1 \pm 3,7$ (4–18) до $3,7 \pm 2,9$ (0–10) раз в год ($p < 0,05$), а частота обострений, связанных с ОРИ, сократилась в среднем с $5,7 \pm 1,7$ (3–8) до $3,0 \pm 2,4$ (0–8) раз в год ($p < 0,02$). Большинство родителей пациентов были отмечены более легкое течение респираторных инфекций и сокращение связанных с ними пропусков школы, а также меньшая потребность в дополнительном лечении.

Статистически значимо улучшилась переносимость физических и психоэмоциональных нагрузок: одышку при нагрузке продолжали испытывать 12 детей по сравнению с 22 пациентами при исходном обследовании ($p < 0,001$). Выраженное улучшение отмечено в отношении сопутствующих аллергических заболеваний: так, симптомы круглогодичного аллергического ринита сохранялись у 11 пациентов (по сравнению с 18 исходно), атопического дерматита — у 3 (исходно были у 5), отеки Квинке и крапивница в течение года были у 3 детей (по сравнению с 8 исходно).

При этом, несмотря на сохранение хорошего уровня контроля бронхиальной астмы у большинства пациентов через 3 мес после окончания введения омализумаба, средний уровень базофилов, несущих рецепторы к IgE, практически вернулся к исходному и составил $92,1 \pm 12,9$ (40,8–98,8)%, а интенсивность свечения базофилов, отражающая плотность специфических рецепторов к IgE на базофилах, составила уже $4,5 \pm 2,4$ (0,49–25,5) усл.ед., но не достигла первоначальной — $9,8 \pm 2,1$ (1,59–28,4; $p < 0,05$) усл.ед. (рис. 2). Важно подчеркнуть, что в ходе лечения у 10 пациентов уменьшение числа специфических рецепторов на базофилах было очень быстрым и линейным, что коррелировало со столь же быстрым регрессом клинической симптоматики. У 14 детей сокращение числа специфических рецепторов к IgE

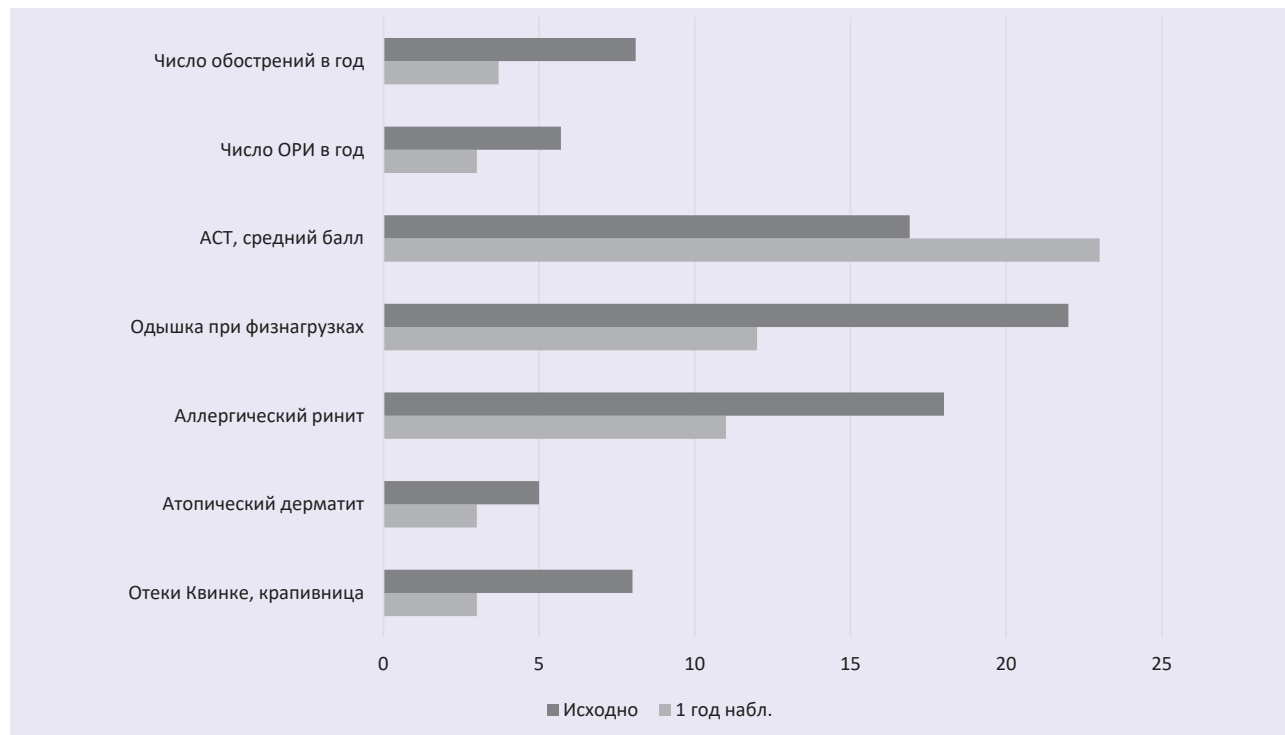


Рис. 1. Динамика симптомов у детей с бронхиальной астмой в ходе проведения клинической апробации.

Данные представлены в виде абсолютного числа больных, если не указано другое. БА — бронхиальная астма; ОРИ — острая респираторная инфекция; АСТ — Asthma Control Test — тест по контролю БА.

Fig. 1. Dynamics of symptoms in children with bronchial asthma during clinical testing.

The data are presented in the form of the absolute number of patients, otherwise not indicated.

было более медленным, что совпадало с менее выраженным клиническим ответом на анти-IgE-терапию, а у 3 пациентов отчетливого улучшения в течение заболевания в ходе 6-месячного лечения омализумабом не было зафиксировано, что соответствовало сохраняющемуся высокому уровню специфических IgE-рецепторов на базофилах.

При анализе объема базисной терапии тоже отмечена клинически значимая положительная динамика: вне приема омализумаба 1 пациент смог полностью отказаться от базисной терапии бронхиальной астмы, монотерапия низкими и средними дозами ИГКС требовалась 5 пациентам, комбинированные ИГКС в низких и средних дозах использовалась 13 пациен-

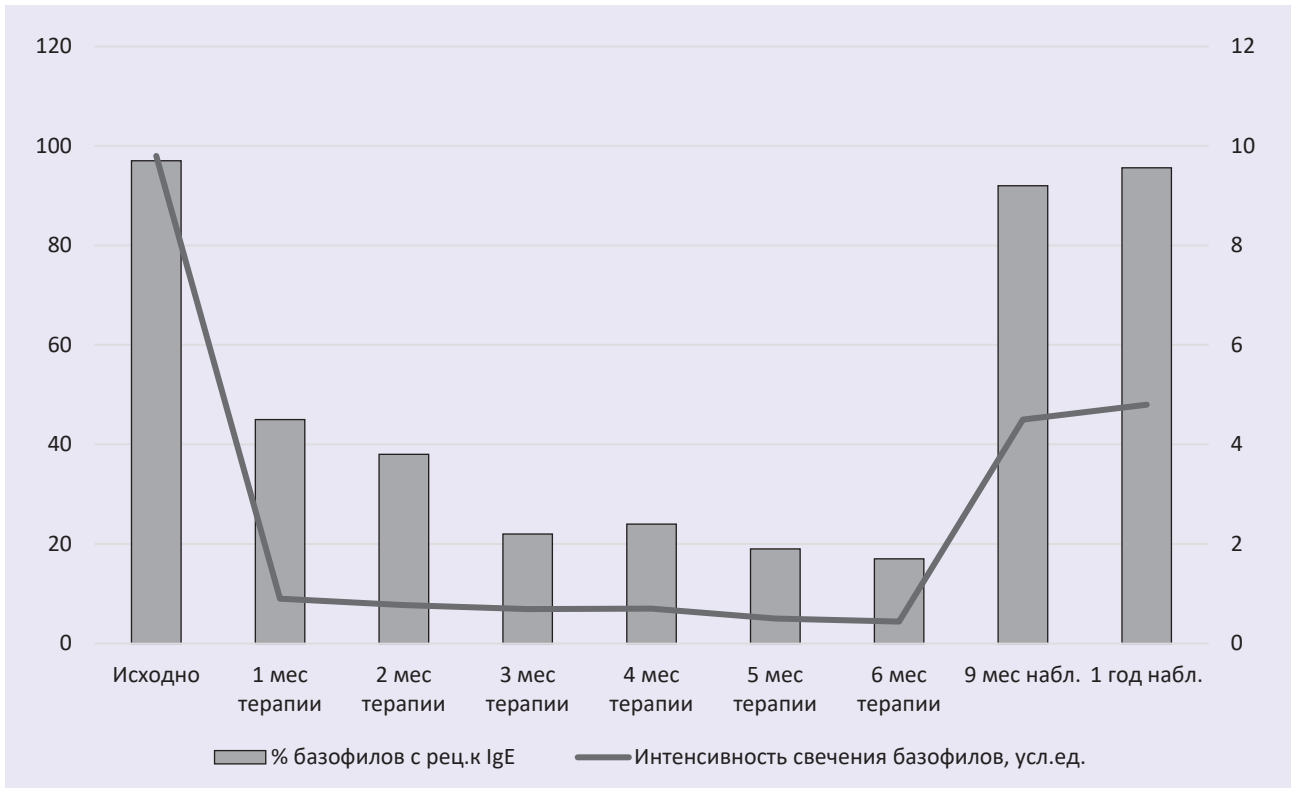


Рис. 2. Динамика относительного числа базофилов с рецепторами к IgE и интенсивности свечения базофилов на фоне курсовой анти-IgE-терапии.

Fig. 2. Dynamics of the relative number of basophils with receptors for IgE and the intensity of luminescence of basophils against the background of course anti-IgE therapy.



Рис. 3. Динамика объема базисной терапии бронхиальной астмы у детей в ходе клинической апробации. а — объем базисной терапии до лечения; б — объем базисной терапии по окончании КА. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; комб. ИГКС — комбинированные с пролонгированными бета-адреномиметиками ИГКС.

Fig. 3. Dynamics of the basic therapy for bronchial asthma in children during clinical testing.

тами, высокие дозы комбинированных ИГКС принимали 6 пациентов, а 2 пациентам для контроля над течением заболевания помимо высоких доз комбинированных ИГКС потребовалось назначить тиотропия бромид. В целом за время клинической апробации на фоне курсового применения омализумаба у 30% пациентов удалось значительно сократить объем базисной терапии (рис. 3).

Обсуждение и заключение

Таким образом, следует отметить высокую эффективность и безопасность анти-IgE-терапии препаратом омализумаб у детей с неконтролируемой atopической бронхиальной астмой разной степени тяжести, удовлетворенность результатами лечения как пациентов, так и врачей. В одном случае терапия омализумабом была прервана после второго введения в связи

с выраженными повторными головными болями на 7-й день после введения препарата; во всех остальных случаях переносимость препарата была хорошей и значимых побочных явлений не отмечалось.

Поскольку существующий в настоящее время режим назначения анти-IgE-терапии предусматривает длительное монотонное лечение омализумабом пациентов с неконтролируемой atopической бронхиальной астмой в течение неопределенного срока, то апробированный метод мониторинга уровня специфических рецепторов к IgE на базофилах методом проточной цитофлуориметрии в перспективе может послужить основой для решения вопроса о прогнозировании эффективности и индивидуальной продолжительности анти-IgE-терапии неконтролируемой atopической бронхиальной астмы у детей [28–32].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Верлан Н.В., Варик Н.А., Секретарева Л.Б., Хашкина Л.А., Лузгина Н.В., Шинкарева В.М., Бондаренко Т.П. Современные возможности оптимизации расходов медицинских учреждений на лечение среднетяжелой и тяжелой atopической бронхиальной астмы. Практическая пульмонология 2017; 2: 22–26. [Verlan N.V., Varik N.A., Sekretareva L.B., Hashkina L.A., Luzgina N.V., Shinkareva V.M., Bondarenko T.P. Modern possibilities of optimizing the costs of medical institutions for the treatment of moderate and severe atopical bronchial asthma. Prakticheskaya pul'monologiya 2017; 2: 22–26. (in Russ.)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (5-е изд., испр. и перераб.). М.: Оригинал-макет, 2017; 184. [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". Moscow: Original-maket, 2017; 184. (in Russ.)]
3. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Комплексная клинико-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России. Клиническая фармакология и терапия 2016; 25(5): 80–85. DOI: 655198/NEOR/11.16/F4/8000. [Kolbin A.S., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Frolov M.Yu., Galankin T.L., Alekseeva A.A., Dobrynina E.A. Comprehensive clinical and economic examination of the use of omalizumab in severe uncontrolled bronchial asthma in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2016; 25(5): 80–85. (in Russ.)]
4. Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней. Пед фармакология 2007; 4(4): 63–71. [Kulichenko T.V. Omalizumab in the treatment of allergic diseases. Ped farmakologiya 2007; 4(4): 63–71. (in Russ.)]
5. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Ксолар — новые возможности в терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2008; 3: 33–36. [Mizernitsky Yu.L., Cyplenkova S.E. Xolar — new opportunities in the treatment of severe bronchial asthma in children. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya 2008; 3: 33–36. (in Russ.)]
6. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорокина Е.В. Омализумаб: инновационный подход к терапии неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы и коморбидных заболеваний у детей. Рос аллергол журнал 2014; 5: 57–60. [Cyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina E.V. Omalizumab: an innovative approach to the treatment of uncontrolled severe bronchial asthma and comorbid diseases in children. Ros allergol zhurnal 2014; 5: 57–60. (in Russ.)]. DOI: 10.36691/RJA537
7. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорокина Е.В. Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей. Эффективная фармакотерапия (Педиатрия) 2013; 50(5): 34–40. [Cyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina E.V. Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe bronchial asthma in children. Effektivnaya farmakoterapiya (Pediatriya) 2013; 50(5): 34–40. (in Russ.)]
8. Фассахов Р.С. Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 4: 100–105. [Fassahov R.S. Xolar (omalizumab): new treatment options for severe bronchial asthma. Pul'monologiya 2007; 4: 100–105. (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-4-100-105
9. Alhossan A., Lee C.S., MacDonald K., Abraham I. «Real-life» Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5(5): 1362–1370e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.002
10. Barnes P.J. Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential. Int Arch Allergy Immunol 2000; 123: 196–204. DOI: 10.1159/000024444
11. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. Respir Med 2006; 100(11): 1907–1917. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.10.004
12. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy. Allergy Asthma Proc 2006; 27(2 Suppl): S15–23.
13. Bousquet J., Rabe K., Humbert M., Chung K.F., Berger W., Fox H., Ayre G. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. Respir Med 2007; 101(7): 1483–1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011
14. Braunstahl G.J., Chen C.-W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpErience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir Med 2013; 107(8): 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
15. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011; 364: 1005–1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705

16. Chapman K.R., Cartier A., McIvor R.A., Jacques H., McIvor R.A., Schellenberg R.R. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can Respir J* 2006; 13(Suppl.B): B1–9. DOI: 10.1155/2006/279435
17. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H., Deschildre A., Hedlin G., Szeffler S.J. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1431–1444. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
18. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
19. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J.Jr., Calatroni A. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6):1476–85. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
20. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson T.J., Walters E.H. Anti-IgE for chronic asthma in adult and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003559. DOI: 10.1002/14651858
21. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A. et al. Effects of Omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(8): 985–992. DOI: 10.1164/rccm.201701-0120OC
22. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. www.gina.orghttps://ginasthma.org
23. NIH/National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Omalizumab decreases colds in inner-city children with asthma. 2016. Retrieved August 11, 2020 from <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160306083848.htm>
24. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.
25. Bochner B.S., McKelvey A.A., Schiellmeier R.P., Hildreth J.E.K., MacGlashan D.W. Flow cytometric methods for analysis of human basophil surface antigen and viability. *J Immunol Methods* 1989; 125: 265–271. DOI: 10.1016/0022-1759(89)90102-6
26. Davey H. Flow cytometry for clinical microbiology. *CLI* 2004; 2/3: 12–15. https://www.researchgate.net/publication/233918653_Flow_cytometry_for_clinical_microbiology
27. Shapiro H.M. Practical flow cytometry. New York: Liss, 1988; XXIV: 353.
28. Maetta G. Basophil activation test: do not lose control. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48(3):110–111.
29. Deza G., Bertolin-Colilla M., Pujol R.M., Curto-Barredo L., Soto D., García M. et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab-Therapy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 698–704. DOI: 10.2340/00015555-2654
30. Maggi L., Rossetini B., Montaini G., Matucci A., Vultaggio A., Mazzoni A. et al. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of long-term treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. *Eur J Immunol* 2018; 48(12): 2005–2014. DOI: 10.1002/eji.201847668
31. Pereira Santos M.C., Campos Melo A., Caetano A., Caiado J., Mendes A., Pereira Barbosa M., Branco Ferreira M. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with Omalizumab. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47(2): 38–40.
32. Oliver J.M., Tarleton C.A., Gilmartin L., Archibeque T., Qualls C.R., Diehl L. et al. Reduced FcεRI-Mediated Release of Asthma-Promoting Cytokines and Chemokines from Human Basophils during Omalizumab Therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151(4): 275–284. DOI: 10.1159/000250436

Поступила: 13.09.20

Received on: 2020.09.13

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках Клинической апробации Минздрава РФ №2018-46-12 «Персонализированная терапия бронхиальной астмы у детей с применением курсового метода использования моноклональных антител (анти-IgE терапии)».

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The work was performed within the framework of the clinical approbation of the Ministry of health of the Russian Federation No. 2018-46-12 «Personalized therapy of bronchial asthma in children using the course using monoclonal antibodies (anti-IgE therapy)».

Conflict of interest:

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

Трудности диагностики и лечения болезни Кавасаки у детей

А.Е. Доброванов¹⁻³, Д. Дмитриев^{3,4}, Е.Ю. Дмитриева³, Л. Гуштявова⁵¹Клиника детей и подростков А. Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы, Братислава, Словакия;²Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;³Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина;⁴Отделение анестезиологии, реанимации и лечения боли Винницкого областного эндокринологического центра, Винница, Украина⁵Словацкий медицинский университет, хирургическая клиника №1 лечебного факультета Словацкого медицинского университета и Детского госпиталя в Братиславе, Словакия

Difficulties in Kawasaki Disease Diagnosis and Treatment in Children

A.E. Dobrovanov¹⁻³, D. Dmytriev^{3,4}, K.Yu. Dmytrieva³, L. Hustavova⁵¹A. Getlik Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava, Slovakia;²St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;³National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine;⁴Department of Anesthesiology, Intensive Care Unit and Pain Medicine, Vinnytsya Regional Clinical Endocrinology Center, Vinnytsya, Ukraine⁵Slovak Medical University, 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, SMU and UNB, Children's Hospital, Bratislava, Slovakia

Болезнь Кавасаки — острый васкулит, характерный для детского возраста, поражающий артерии среднего калибра и приводящий к развитию аневризм коронарных артерий примерно у 25% нелеченых пациентов. Это заболевание служит одной из причин приобретенных заболеваний сердца у детей в экономически развитых странах. Причина болезни Кавасаки остается неизвестной. Статья основана на текущих рекомендациях и клиническом случае, особое внимание обращено на необходимость ранней диагностики и адекватного лечения, так как только ранняя диагностика и своевременное лечение пациентов с этим заболеванием предотвращают повреждение коронарных артерий.

Ключевые слова: дети, болезнь Кавасаки, холестаза, аневризма, коронарные артерии, внутривенные иммуноглобулины, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Доброванов А.Е., Дмитриев Д., Дмитриева Е.Ю., Гуштявова Л. Трудности диагностики и лечения болезни Кавасаки у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 122–128. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-122-128

The Kawasaki disease is the acute vasculitis specific to the childhood that affects the medium-sized arteries and causes the coronary aneurysms in about 25% of the patients untreated. This disease is one of the causes of the heart diseases acquired in the children in the economically developed countries. The cause of the Kawasaki disease remains unknown. The Article is based on the current guidelines and clinical case, with special focus on the necessity of the early diagnosis and proper treatment, since only early diagnosis and timely treatment of the patients with this disease prevent the damage of the coronary arteries.

Key words: children, Kawasaki disease, cholestasis, coronary artery, aneurysms, intravenous immunoglobulins, acetylsalicylic acid.

For citation: Dobrovanov A.E., Dmytriev D., Dmytrieva K.Yu., Hustavova L. Difficulties in Kawasaki Disease Diagnosis and Treatment in Children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 122–128 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-122-128

По определению Американской ассоциации сердца (American Heart Association) болезнь Кавасаки — острое, самолимитирующее фебрильное заболевание неизвестной этиологии, которым болеют преимущественно дети младше 5 лет. В настоящее время это заболевание — одна из наи-

более распространенных причин приобретенных заболеваний сердца у детей экономически развитых стран. В результате отсутствия до настоящего времени патогномичных тестов диагностика болезни Кавасаки основывается на клинических критериях и исключении других возможных нозологий.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Доброванов Александр Евгеньевич (Oleksandr Dobrovanov) — к.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, MBA — Master of Business Administration, ORCID: 0000-0002-9025-9141

85107 Словакия, Братислава, ул. Антолская, д. 11

Дмитриев Дмитрий Валерьевич (Dmytro Dmytriev) — 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

Дмитриева Екатерина Юрьевна (Dmytrieva Kateryna) — врач ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории, доц. Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7892-0243

21018 Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56

Люция Гуштявова (Lucia Hustavova) — к.м.н., доктор философии (PhD.), врач-хирург хирургической клиники №1 лечебного факультета Словацкого медицинского университета и Детского госпиталя в Братиславе (Словакия), сотрудник кафедры детской хирургии Словацкого медицинского университета.

Своевременно начатое лечение внутривенными иммуноглобулинами снижает риск появления коронарных аневризм с 25% до приблизительно 4% [1]. Долгосрочный прогноз зависит от степени поражения коронарных артерий. Их поражение — наиболее клинически весомый признак, но болезнь Kawasaki также характеризуется системным воспалением всех артерий среднего калибра многих органов и тканей во время острой (фебрильной) фазы [2]. Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, могут встречаться и другие признаки болезни, не противоречащие диагнозу болезни Kawasaki. К ним относятся боль в суставах (по данным разных авторов, у 15–50% больных), гастроинтестинальные симптомы (в 40–60% случаев), симптомы острого респираторного заболевания — ринит, кашель (у 35%), раздражительность (у 50%). Нередко встречаются признаки поражения печени, мочевыделительной системы, реже развивается поражение центральной нервной системы [3–5]. Полагают, что эти неспецифические симптомы могут быть как проявлением системного васкулита, так и следствием действия инфекционного триггера болезни Kawasaki [5]. Наличие перечисленных симптомов не должно уводить диагностический поиск в сторону от болезни Kawasaki и быть причиной позднего диагноза. Острый воспалительный синдром, схожий по симптоматике с болезнью Kawasaki, поражает детей в регионах, охваченных пандемией коронавируса. Ученые допускают его взаимосвязь с SARS-CoV-2 [6].

Эпидемиология. Болезнь Kawasaki относится к редким заболеваниям (примерно 25 случаев 100 тыс. детей в США) [3–5]. Впервые болезнь была описана Т. Kawasaki в 1967 г. в Японии [3], где и в настоящее время ее частота в десятки раз выше, чем в США и других странах [2]. Типично ее появление в 2–3-летних интервалах, чаще всего зимой и в начале весны [7, 8]. Болезнь поражает в основном детей младше 5 лет, причем мальчиков примерно в 1,5 раза чаще, чем девочек [3].

Этиология. Причина болезни Kawasaki, несмотря на пять десятилетий исследований, остается неизвестной. Есть много теорий, при помощи которых эксперты пытаются объяснить появление этой болезни, включая возможные генетические факторы. Но, скорее всего, наиболее правдоподобная причина скрыта в инфекционных и иммунопатологических механизмах [3].

Диагностика. В настоящее время не существует специфических критериев, которые бы могли помочь диагностировать болезнь Kawasaki. Поэтому диагностика основывается на ряде клинических диагностических признаков [9]. Типичную форму болезни Kawasaki возможно диагностировать на основании лихорадки продолжительностью ≥ 5 дней (1-й день лихорадки одновременно является и 1-м днем болезни) и наличие ≥ 4 из 5 основных критериев (рис. 1) [9]. То, что клинические симптомы, как правило, не появляются одновременно, затрудняет своевременную диагностику (рис. 2).

Кроме лихорадки продолжительностью ≥ 5 дней, к основным клиническим признакам болезни Kawasaki относятся следующие:

- эритема и потрескавшиеся губы, малиновый язык и/или эритема слизистой оболочки полости рта и глотки;
- двусторонний бульбарный конъюнктивит без экссудата;
- эритема: макулопапулезная, диффузная эритродермия или мультиформная эритема;
- эритема и отек рук и ног в острой фазе и/или шелушение кожи в подострой фазе;
- шейная лимфаденопатия (диаметр $\geq 1,5$ см), обычно односторонняя.

Самой большой диагностической проблемой и причиной отсроченного диагноза с последующим несвоевременным лечением вызывают так называемые неполные формы болезни Kawasaki. В таких случаях пациенты не соответствуют базовым клиническим диагностическим критериям и, следовательно, здесь могут быть полезными дополнительные клини-



Рис. 1. Клинические признаки болезни Kawasaki. Составлено автором, архив автора.

а — макулопапулезная эритема; б — двусторонний конъюнктивит без экссудата; в — эритема и потрескавшиеся губы, малиновый язык, эритема слизистой оболочки полости рта и полости глотки; г — шейная лимфаденопатия; д — ладонная эритема и шелушение; е — подошвенная эритема и шелушение.

Fig. 1. Clinical signs of Kawasaki disease.

Composed by the author, author archive.

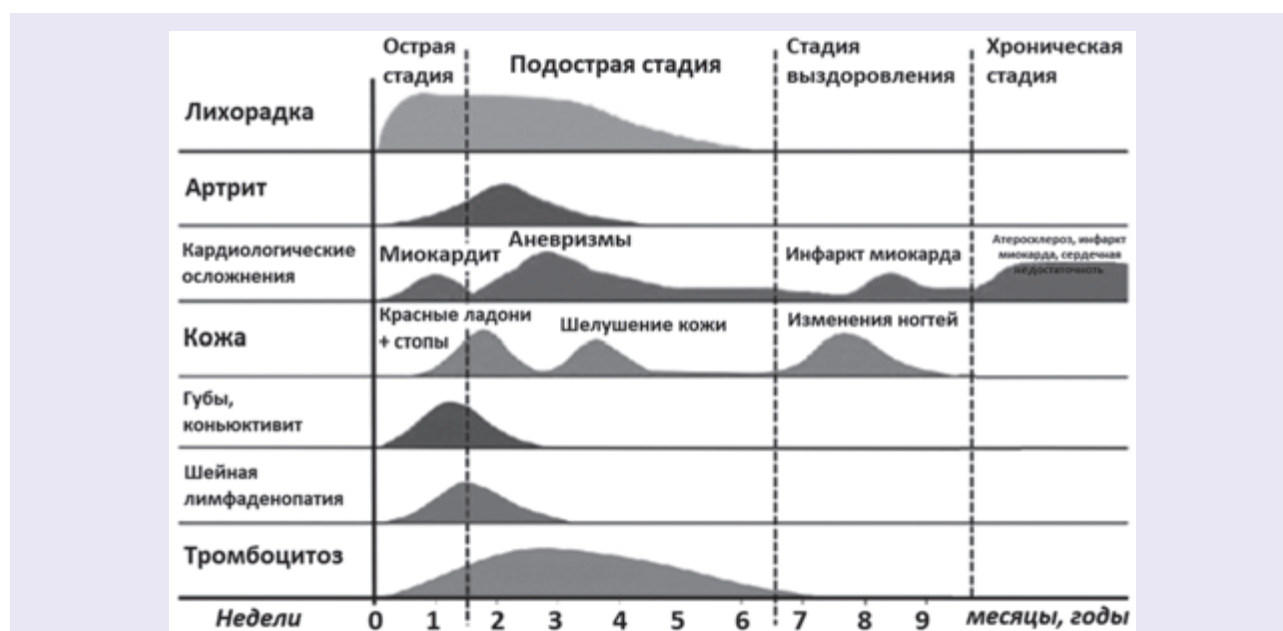


Рис. 2. Время появления симптомов при болезни Kawasaki. Составлено автором.

Fig. 2. Time of onset of symptoms of Kawasaki disease. Composed by the author.

ческие, лабораторные и эхокардиографические данные. Потенциальным биомаркером, который может помочь диагностировать болезнь Kawasaki, служит N-концевой предшественник натрийуретического пептида (NT-proBNP), так как повышение его уровня коррелирует с повреждением миокарда [2, 10]. Кроме того, информативны такие кардиоспецифические маркеры, как миоглобин, тропонин Т, фракция МВ креатинкиназы. Особенно повышен риск развития коронарных нарушений у детей с неполной формой болезни Kawasaki младше 6 мес. Единственным симптомом заболевания у этой группы пациентов может быть раздражительность и длительная лихорадка [2].

Визуальные методы исследования. Эхокардиография – первый предпочтительный метод, который должен быть применен при подозрении на болезнь Kawasaki [11]. Аномалии коронарных артерий могут быть визуализированы эхокардиографически обычно уже в первые 10 дней, но их отсутствие в течение первой недели после начала заболевания не исключают болезнь Kawasaki. Именно поэтому при возникновении подозрения эхокардиографию необходимо повторять в течение определенных промежутков времени. У пациентов с неосложненным течением болезни она должна повторно проводиться через 1–2 нед, а затем через 4–6 нед после начала лечения. У пациентов со значительными нарушениями коронарных артерий, которые были диагностированы во время острой фазы заболевания, исследование должно повторно осуществляться как минимум 2 раза в неделю, пока прогрессия дилатаций не прекратится [2]. В случае невозможности визуализировать дистальные части коронарных артерий при помощи эхокардиографии рекомендованы

компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная томография или катетеризационная коронарография [12–15].

Дифференциальная диагностика. Следует задуматься о болезни Kawasaki у каждого ребенка с необъяснимо длительной лихорадкой при наличии 4 или более клинических диагностических критериев. Кроме того, иногда приходят на помощь соответствующие лабораторно-эхокардиографические признаки. Часто клинический образ напоминает различные детские инфекционные заболевания, которые стали снова актуальны в последнее время [16].

К другим возможным клиническим симптомам болезни Kawasaki относятся следующие.

Сердечно-сосудистая система:

- миокардит, перикардит, регургитация на клапанах, шок,
- аномалии коронарных артерий,
- аневризмы некоронарных артерий среднего калибра,
- периферическая гангрена,
- расширение корня аорты.

Респираторные:

- перибронхиальные и интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме легких,
- легочные узелки.

Опорно-двигательный аппарат:

- артрит, артралгия.

Желудочно-кишечный тракт:

- диарея, рвота, боль в животе,
- гепатит, желтуха,
- гидропс желчного пузыря,
- панкреатит.

Нервная система:

- крайняя раздражительность,
- асептический менингит (плеоцитоз в спинномозговой жидкости),
- паралич лицевого нерва,
- нейросенсорная тугоухость

Мочеполовая система:

- уретрит / водянка оболочек яичка (гидроцеле)

Другие:

- эритема с шелушением в паху,
- заглочная флегмона,
- увеит,
- эритема и уплотнение в месте прививки БЦЖ.

В результатах лабораторных исследований при болезни Kawasaki наблюдается нормальный или повышенный уровень лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов, повышение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (в острой фазе болезни), снижение уровня натрия и альбумина, повышение активности ферментов

печени, стерильная пиурия, тромбоцитоз (через 2 нед от начала заболевания).

Лечение. Цель лечения в острой фазе — снижение интенсивности воспаления и повреждения артерий, а также предотвращение тромбоза. Главный принцип лечения всех форм заболевания — введение высоких доз внутривенных иммуноглобулинов вместе с ацетилсалициловой кислотой [17]. Всех пациентов, которые соответствуют критериям болезни Kawasaki, следует начать лечить как можно быстрее [2]. На рис. 3 отображен алгоритм действия в случае неполной формы болезни Kawasaki.

Лечение должно длиться 10 дней от начала появления первых симптомов. Доказано, что терапия, начатая после 10-го дня заболевания, сопровождается более высокой частотой поражения коронарных артерий. Тем не менее пациенты с поздно установленным диагнозом также являются кандидатами для полноценного лечения [2, 4].

Таблица. Дифференциальная диагностика болезни Kawasaki
Table. Differential diagnosis of Kawasaki disease

Диагноз	Сходство	Различия
Корь	Лихорадка Конъюнктивит Пятнисто-папулезная экзантема	Катаральное воспаление верхних дыхательных путей в виде ринита с обильными слизистыми, затем слизисто-гнойными выделениями и сухого, навязчивого кашля. Сыпь папулезная, обильная. Этапность высыпания: лицо → туловище → конечности. Пятна Коплика, шелушение при кори на кистях и на стопах не наблюдается
Ювенильный идиопатический артрит, системный	Длительная (2 нед и более) гектическая лихорадка Генерализованная лимфаденопатия и пятнисто-розовая летучая сыпь в отсутствие артрита	Генерализованная лимфаденопатия безболезненная, гепатомегалия или серозит. Пятнистая розовая летучая сыпь. Отсутствие конъюнктивита, шелушения кистей и стоп, «малинового языка»
Узелковый полиартериит	Лихорадка Астения Артралгии Миалгия	Подкожные узелки, дистальная гангрена, артериальная гипертензия, множественный асимметричный мононеврит
Синдром Стивенса—Джонсона	Лихорадка Поражение слизистых оболочек Сыпь	Наличие последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы — папулы — везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом. По клиническим данным, а также потому, что лихорадка при них длится менее 5 дней и/или реагирует на введение антибиотика
Экзантемные инфекции	Лихорадка Сыпь Лимфаденопатия	Диффузная эритема, корочки, петехии, пурпура, формирование везикул не характерны для болезни Kawasaki
Инфекционный мононуклеоз	Сыпь Лихорадка Лимфаденопатия	Не встречается инъекция конъюнктивы, плотного отека кистей и стоп с последующим шелушением
Аденовирусная инфекция	Чаше у детей младше 5 лет Лихорадка Конъюнктивит	Не бывает «малинового языка», плотного отека кистей и стоп с последующим шелушением
Синдром ошпаренной кожи	Макулярная эритема, которая начинается на лице Неэкссудативный конъюнктивит	Поражения слизистой оболочки не наблюдается, крупные вялые пузыри, кожа по типу папиросной бумаги. Эффект от антибактериальной терапии



Рис. 3. Алгоритм действий при неполной форме болезни Kawasaki. Составлено автором.
CRP – С-реактивный белок.

Fig. 3. The algorithm for the incomplete form of Kawasaki disease. Composed by the author.

Несмотря на то что механизм действия внутривенных иммуноглобулинов при болезни Kawasaki неизвестен, их эффективность в профилактике аномалий коронарных артерий в острой фазе заболевания четко доказана. Предполагается, что внутривенные иммуноглобулины обладают генерализованными противовоспалительными свойствами. Их применяют в дозе 2 г/кг внутривенно, обычно в течение 10–12 ч, вместе с ацетилсалициловой кислотой [18].

Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах оказывает противовоспалительное действие, а в низких дозах проявляется ее антиагрегантный эффект. Во время острой фазы заболевания препараты ацетилсалициловой кислоты вводятся каждые 6 ч, общая суточная доза составляет от 80 до 100 мг/кг/сут в США и от 30 до 50 мг/кг/сут в Японии и Западной Европе.

Продолжительность применения ацетилсалициловой кислоты варьирует в различных учреждениях: одни уменьшают дозу после отсутствия лихорадки у ребенка от 48 до 72 ч, другие продолжают ее использование в высоких дозах до 14 дней. В дальнейшем пациенты без изменений коронарных артерий продолжают принимать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3–5 мг/кг/сут) еще в течение 6–8 нед. Дети, у которых имеются аномалии коронарных артерий, получают лечение ацетилсалициловой кислоты длительно [2].

При болезни Kawasaki помимо вышеперечисленного могут быть использованы и другие схемы. Например, в случае резистентности к внутривенным иммуноглобулинам их вводят повторно. Возможно применение глюкокортикостероидов или инфликсимаба. В отсутствие эффекта переходят к применению циклоспорина или другим альтернативным методам лечения [2].

Прогноз. Зависит от степени повреждения коронарных артерий. Умеренно расширенные и воспаленные артерии могут вернуться к нормальному состоянию. Большие мешковидные аневризмы, которые остались без внутренних слоев и эластической мембраны (lamina elastica), не способны к регенерации. Самые большие, так называемые огромные аневризмы диаметром ≥ 8 мм, по шкале Z ≥ 10 , могут разорваться в первые 2–3 нед от начала лихорадки. Возможен также инфаркт миокарда вследствие острого или прогрессирующего тромбоза или стеноза, вызванного фибробластической пролиферацией в полости сосудов [2].

Клинический случай. В детскую клинику Братиславы поступил трехлетний мальчик с лихорадкой, продолжающейся 5 дней, и симптомами, напоминающими холестаз. Ребенок также жаловался на боль в животе, тошноту и плохой аппетит. Перед появлением симптомов лечился от тонзиллита с шей-

ной лимфаденопатией амбулаторно пенициллином. В день поступления, кроме описанных симптомов, наблюдались кашель и макроскопически темная моча, светлый стул. На второй день начали доминировать симптомы двустороннего катарального конъюнктивита, эритематозные, ороговевшие губы, эритема слизистой оболочки полости рта и глотки, «малиновый» язык, шейная лимфаденопатия, появилось перианальное шелушение кожи, при аускультации — бронхитические шумы, живот был немного болезненным, вздутым.

Клинически и лабораторно пациент соответствовал критериям болезни Kawasaki, но также имелись признаки холестаза: темная моча, светлый стул, в анализе крови лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокий С-реактивный белок, гипербилирубинемия конъюгированного типа (100 мкмоль/л), повышение активности печеночных ферментов, данными ультразвуковой диагностики подтверждены увеличенная печень с повышенной эхогенностью, водянка желчного пузыря с гиперэхогенным содержимым (sludge). Кроме того, в 10 раз был увеличен уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP). Другие кардиоспецифические маркеры были негативными. Предполагаем, что повышение уровня NT-proBNP без поражения миокарда в данном случае было результатом своевременно установленного диагноза во время ранней стадии заболевания, а также правильно назначенного лечения. Таким образом, можно предположить, что именно этот параметр — наиболее специфичен в ранней стадии заболевания, хотя окончательно неясны причины повышения этого показателя.

Ребенку сразу была назначена антибиотикотерапия с учетом холестатаза и антибиотикорезистентности [19–21]. Внутривенно вводили цефалоспорин третьего поколения в комбинации с метронидазолом, назначена инфузионная, жаропонижающая и гепатопротективная терапия. Следует обратить внимание на то, что хирурги не хотели вести пациента как хирургического, а инфекционисты — как инфекционного до исключения или подтверждения этиологии заболевания.

Таким образом, пациент с подозрением на острую хирургическую патологию и без возможности исключить инфекционную этиологию заболевания в момент поступления остался пациентом педиатрической клиники. И, как в итоге оказалось, это было правильным решением.

Во время дифференциальной диагностики необходимо было исключить инфекционную этиологию, в частности гепатотропные вирусы, и хирургическую патологию. В то же время с учетом всех остальных клинических симптомов, указывающих на болезнь Kawasaki, одновременно было начато введение внутривенного иммуноглобулина в общей

дозе 2 г/кг, нестероидных противовоспалительных препаратов в дозе 80 мг/кг/сут; пациент был обследован кардиологом, ревматологом и другими узкими специалистами. Данные эхокардиографии и электрокардиограмма были в норме.

При этом лечении клиническое состояние пациента улучшилось, с 3-го дня исчезла лихорадка, уменьшились боли в животе, улучшился аппетит, моча и стул нормализовались. Временно наблюдалось шелушение кожи пальцев верхних и нижних конечностей, а также остальные кожные симптомы, описанные ранее. Контрольные анализы были с нормализацией воспалительных параметров, в анализе крови наблюдался тромбоцитоз (1200 тыс.), что еще раз подтвердило правильность установленного диагноза «болезнь Kawasaki» и выбранного лечения. Параметры гемокоагуляции были в норме, биохимические показатели со снижением и постепенной нормализацией уровня билирубина и печеночных ферментов. Ребенок пробыл в стационаре 14 дней.

Пациент в стабилизированном клиническом состоянии был выписан, поставлен на диспансерный учет у кардиолога и ревматолога. Под наблюдение кардиолога пациент направлен с целью контроля изменений в коронарных артериях в периоде реконвалесценции. Эти изменения могут проявиться через 4–8 нед после выздоровления. Во время контрольных обследований все лабораторные показатели были в норме, включая тромбоциты и уровень NT-proBNP. Амбулаторное лечение заключалось в антиагрегантной, гепатопротективной, симптоматической терапии и щадящей диете. Изменения в коронарных артериях при помощи дополнительных методов исследований (компьютерная томография, ангиография) в настоящее время не обнаружены.

Заключение

Самое тяжелое осложнение болезни Kawasaki — поражение коронарных артерий, которое может стать потенциальной причиной инфаркта миокарда у детей или ишемической болезни сердца в молодом возрасте. Однако своевременная диагностика и лечение помогают в значительной степени предотвратить эти осложнения. Для этого необходима тщательная дифференциальная диагностика, особенно при неполных клинических формах и в отсутствие достаточных лабораторных данных. Наш клинический случай демонстрирует пример правильной диагностики и адекватного лечения болезни Kawasaki, без последующего повреждения коронарных артерий у трехлетнего мальчика. Кроме того, конкретно нашим клиническим случаем хотим указать на нетипичное во всех отношениях течение болезни Kawasaki и на возможность ее мимикрирования под такие серьезные симптомы, как холестаз или инфекционный гепатит.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Majerova L., Olejnik P., Vrsanska V. Diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children and its coronary complications. *Pediatr Prax* 2018; 19(5): 224–228.
2. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., Burns A.F., Bolger M.G., Annette L.B. et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association [online]. *Circulation* 2017; 135: e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484
3. Генне Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 720. [Geppe N.A., Podchernjaeva N.S., Lyskina G.A. Guidelines for Pediatric Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 720. (in Russ.)]
4. Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Clinical manifestation, diagnostics and treatment of Kawasaki disease: known data and unsolved questions. *Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics)* 2013; 12(1): 63–73.
5. Baker A.L., Lu M., Minich L.L., Atz A.M., Klein G.L., Korsin R. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 154: 592–595.
6. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1771–1778. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
7. Scheinfeld N.S., Jones E.L., Ogershok P.R., Parrillo S.J. Kawasaki disease [online]. *Diseases Conditions*. 2017; <https://emedicine.medscape.com/article/965367-overview#a5>
8. Gedalia A. Kawasaki disease: 40 years after the original report [online]. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9(4): 336–341. DOI: 10.1007/s11926-007-0053-7
9. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A., Lloyd Y.T., Jane C.B., Stanford T. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747–2771. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78
10. Lin K.H., Chang S.S., Yu C.W., Lin S.C., Liu S.C., Chao H.I. et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis [online]. *BMJ Open* 2015; 5: 1. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006703
11. Margossian R., Lu M., Minich L.L., Bradley T.J., Cohen M.S., Li J.S. et al. Pediatric Heart Network Investigators. Predictors of coronary artery visualization in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 53–59. DOI: 10.1016/j.echo.2010.10.015
12. Olejnik P., Boruta P., Glezlova A., Bordacova L., Masura J. The first experiences with the high-resolution multi-slice CT-angiography in pediatric cardiology in Slovakia. *Bratisl Med J* 2008; 109(5): 220–223
13. Kardos M., Olejnik P., Culen M., Masura J. Indication criteria for cardiac CT and MRI in patients with congenital heart defects. *Kardiolog Prax* 2013; 11(4): 185–189.
14. Olejnik P., Berecova Z., Boruta P., Masura J. Selected chapters from pediatric cardiology: MRI in pediatric cardiology [online]. 1st edition. Bratislava: Univerzita Komenského, 2015; 177.
15. http://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/MRI_v_detskej_kardiologii.pdf
16. Olejnik P., Berecova Z., Boruta P., Masura J. Selected chapters from pediatric cardiology: CT-angiography in pediatric cardiology [online]. 1st edition. Bratislava: Univerzita Komenského, 2012; 156.
17. https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/CT_-_angiografia_v_detskej_kardiologii.pdf
18. Харченко Г.А., Кимирилова Г.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в Астраханской области в период 2013–2019 гг. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 86–93. [Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and epidemiological characteristics of measles in the Astrakhan region in 2013–2019. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(1): 86–93. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-86-93
19. Mori M., Miyamae T., Imagawa T., Katakura S., Kimura K., Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 361–366. DOI: 10.1007/s10165-004-0324-3
20. Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L., Love S., Macconochie I.K., Gupta A., et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004000. DOI: 10.1002/14651858.CD004000
21. Dobrovanov O., Kralinsky K., Kovalchuk V.P. Etiological agents of urinary infections and microbial resistance: retrospective study. *Lek Obzor (Bratislava)* 2019; 68(7): 186–190.
22. Kralinsky K., Kmecova L., Dobrovanov O. Nová éra antimikrobiálnej terapie. Abstrakty prednášok. 50. celoslovenská pediatriká konferencia s medzinárodnou účasťou Galandové dni. *Pediatrica (Bratislava)* 2018; S3/13: 12–13.
23. Dobrovanov O., Kralinsky K., Krcmery V. Start of the respiratory infection season and initial antibiotic therapy. *Pediatrica (Bratislava)* 2018; 13(5): 245–250.

Поступила: 17.06.20

Received on: 2020.06.17

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.

Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста

Ю.Л. Мизерницкий

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

Pathogenetic Reasoning for Use of Montelukast (Singlon) in Acute Respiratory Viral Infections with Broncho-Obstructive Syndrome in Infants and Preschool Age Children

Yu.L. Mizernitskiy

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

В статье рассматриваются дискуссионные вопросы диагностики вирусиндуцированной бронхиальной астмы и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего и дошкольного возраста, общность их патогенеза, целесообразность и эффективность их терапии ингибитором антилейкотриеновых рецепторов — монтелукастом. Наряду с противовоспалительными свойствами монтелукаста рассмотрена открытая у него потенциальная противовирусная активность, в частности против вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19.

Ключевые слова: дети, обструктивный бронхит, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, антилейкотриены, Синглон®, COVID-19.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 129–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132

The Article considers the argumentative issues of the diagnosis of the virus-induced bronchial asthma and recurrent obstructive bronchitis in the children of infant and preschool age, the commonality of their pathogenesis, the feasibility and efficiency of their therapy using the montelukast — the antileukotriene receptor inhibitor. Along with the anti-inflammatory properties of the montelukast, the potential antiviral activity discovered in it was considered, in particular, against the SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19.

Key words: children, obstructive bronchitis, broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma, antileukotrienes, Singlon®, COVID-19.

For citation: Mizernitskiy Yu.L. Pathogenetic rationale for the use of montelukast (Singlon) in acute respiratory viral infections with broncho-obstructive syndrome in children of early and preschool age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 129–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132

Лейкотриены участвуют в качестве медиаторов в воспалительном процессе, независимо от того, чем тот инициирован — инфекцией, аллергией, другими повреждающими неспецифическими воздействиями (холод, тепло, irritants и токсиканты, изменение pH), вызывающими нестабильность и разрушение клеточных мембран. Последнее ведет к высвобождению жирных кислот, в том числе полиненасыщенных, из которых в организме под действием фермента 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) образуется семейство чрезвычайно активных биологических молекул — лейкотриенов, призванных локализовать, ограничить, ликвидировать повреждающее воздействие и его последствия [1–6]. Лейкотриены оказывают мощное провоспалительное действие: усиливают

фагоцитоз, инфильтрацию слизистой оболочки гранулоцитами, вызывают отек, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм. Рецепторы к лейкотриенам расположены на всех иммуноактивных клетках организма, чем и объясняется многообразие патофизиологических и клинических проявлений их воздействия.

Блокирование доступа лейкотриенов к цистеиновым рецепторам является действенным инструментом борьбы с воспалением. При этом блокатор цистеиновых рецепторов — монтелукаст оказался эффективным для купирования как эозинофильного, так и нейтрофильного типов воспаления за счет способности к неспецифическому ингибированию циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, результатом чего является цАМФ-зависимое подавление провоспалительной активности нейтрофилов [6, 7].

Применение антилейкотриеновых препаратов особенно показано при состояниях, в которых задействованы неспецифические триггерные механизмы — холодовая астма, бронхоспазм вследствие физической нагрузки, аспиринотриада, а также при сочетании бронхиальной астмы с аллергическим ринитом и при бронхиальной астме, провоцируемой

© Мизерницкий Ю.Л., 2020

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — засл. работник здравоохранения РФ, д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0740-1718

e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

острой респираторной инфекций (ОРИ). Последнее особенно важно, потому что дети с аллергическими заболеваниями, наследственной предрасположенностью к ним чаще и больше болеют респираторными вирусными инфекциями, у них чаще выявляют микст-ассоциированные вирусные инфекции [8], а также дефицит продукции интерферонов [9].

Данные клинических исследований показали, что монтелукаст предотвращает бронхоспазм, дает бронхорасширяющий эффект, уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, включая кашель, улучшает функцию легких, уменьшает гиперреактивность и выраженность воспаления в дыхательных путях, снижает частоту обострений бронхиальной астмы [1–6, 10]. Клиническая эффективность монтелукаста была доказана в целом ряде клинических исследований как у детей, так и у взрослых [3, 4]. Включение в терапию монтелукаста предпочтительнее увеличения доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в случае недостижения контроля заболевания при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме [11, 12]. При легкой астме монтелукаст с успехом используется для базисного лечения в качестве монотерапии [1, 5, 11, 12].

Доказана эффективность монтелукаста в лечении рецидивирующего бронхита [13], хронического кашля [14–16]. Систематический обзор 14 рандомизированных контролируемых исследований (1372 пациента) продемонстрировал статистически значимый эффект монтелукаста в уменьшении частоты, тяжести и длительности постинфекционного кашля, улучшении качества жизни пациентов. При этом не зафиксировано ни одного клинически значимого побочного эффекта [17].

В настоящее время монтелукаст официально разрешен к применению у детей с возраста 2 лет курсами по 3 мес. Широкому применению антилейкотриеновых препаратов в некоторой мере мешает их относительно высокая стоимость. С этой точки зрения перспективно применение качественных синонимичных препаратов. Зарегистрированный в РФ монтелукаст компании «Гедеон Рихтер» под торговым наименованием Синглон® соответствует этим ожиданиям. При более доступной цене препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, который подтвержден сопоставимой с оригинальным препаратом биоэквивалентностью [10].

Отмечено, что при бронхиальной обструкции у детей с микоплазменной инфекцией добавление монтелукаста к терапии азитромицином оказывало положительный эффект [18]. Действительно, поскольку цитопатическое действие вирусов при ОРИ ведет к деструкции клеточных мембран и запускаются аналогичные механизмы воспаления и синтеза лейкотриенов в организме, резонно предположить высокую эффективность монтелукаста при рецидивирующих респираторных инфекциях,

особенно протекающих с бронхообструктивным синдромом [19]. Это полностью подтверждается наблюдениями зарубежных коллег об эффективном уменьшении под действием монтелукаста бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, больных обструктивным бронхитом (wheezing) [20].

Как показывают многочисленные наблюдения, под маской рецидивирующих обструктивных бронхитов, как правило, скрывается своевременно нераспознанная бронхиальная астма [21]. За рубежом уже накоплен достаточный опыт применения монтелукаста при рецидивирующем обструктивном бронхите (т.е. при бронхиальной астме, провоцируемой ОРИ) у детей раннего и дошкольного возраста. Хотя в России в показаниях к применению монтелукаста не указана возможность его использования при рецидивирующем обструктивном бронхите, есть все основания полагать, что таковое может быть показанным и будет эффективным. Более того, применение монтелукаста может предупреждать у этих детей формирование бронхиальной астмы, тяжелых ее форм, так как сочетание с аэроаллергенами воздействие респираторно-вирусной инфекции лишь усиливает повреждение респираторного эпителия [9], выводя на «арену» воспаления в дыхательных путях «сводный ансамбль» сходных медиаторов и клеточных инструментов.

Если с патогенетической точки зрения все более или менее понятно, то при интерпретации клинической картины мы, как обычно, сталкиваемся с неравнозначной трактовкой терминов. То, что за рубежом давно обозначается как бронхиальная астма, провоцируемая ОРИ (по определению Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии от 2008 г.), в России в силу национальной склонности к гиподиагностике бронхиальной астмы по-прежнему трактуется как рецидивирующий (обструктивный) бронхит. В диагностировании бронхиальной астмы в России не заинтересован никто: участковому педиатру — лишняя забота диспансерно наблюдать этих детей; организаторам здравоохранения — изыскивать средства на субсидирование их лечения; статистикам — портить отчетные показатели; родителям — доставлять огорчения в связи с ограничениями к занятиям ребенка большим спортом и выбору в будущем специальности. Действительно, установив ребенку диагноз бронхиальной астмы в раннем возрасте и своевременно осуществив ему комплекс эффективных лечебно-профилактических мероприятий, даже через 15 лет, когда болезнь может давно находиться в стойкой ремиссии и никак себя не проявлять, снять диагноз оказывается чрезвычайно сложным. Его бы можно было и не снимать (что было бы даже верным) и следовало бы лишь обозначить, что болезнь, имевшаяся в первые годы жизни, давно находится в стойкой ремиссии и не может служить ограничением для профессиональ-

ного выбора. Но ведомственные ограничения оказываются совершенно непреодолимым препятствием. Сколько бы практикующие врачи ни обсуждали в своем сообществе необходимость при определении профессиональных ограничений исходить не из диагноза, а из степени функциональной и социальной недостаточности [22], «воз и ныне там», застарелые инструкции «непрошибаемы» и «непоколебимы». Хотя, следует признать, что после многих лет борьбы критерии инвалидности в России все же удалось привести к международным стандартам и там теперь не важен диагноз, а определяющим при назначении инвалидности является наличествующая степень функциональной и социальной недостаточности.

Все перечисленное лишний раз доказывает целесообразность применения монтелукаста при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста, даже если врач по тем или иным причинам не решается установить ребенку истинный диагноз (вирусиндуцированной) бронхиальной астмы.

В настоящее время наука и здравоохранение всего мира озабочены пандемией COVID-19. В этом отношении чрезвычайно интересны и перспективны сообщения американских, итальянских и китайских ученых, выявивших независимо друг от друга возможное противовирусное действие монтелукаста. Ингибируя экспрессию цитокинов и хемокинов в активированных макрофагах (фенотипа M2), монтелукаст может снижать вероятность развития

цитокинового шторма при инфекции COVID-19. [23]. «Ахиллесовой пятой» SARS-CoV-2 является 3CL^{pro} — 3-химотрипсин-подобная протеаза, активизирующая репликацию вируса. Монтелукаст подходит к структуре этого фермента как ключ к замку [24] и полностью блокирует его, оказывая тем самым прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2 [23, 25]. Эта сенсационная находка возможной прямой противовирусной активности монтелукаста, наряду с его противовоспалительным (антилейкотриеновым) действием, открывает новые перспективы его применения в отношении вируса SARS-CoV-2, что, однако, требует дальнейших исследований.

С учетом изложенного общность патофизиологических механизмов при обструктивных бронхитах и бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста дает веские обоснования для применения монтелукаста в лечении этих детей. Тем более что под рецидивирующим бронхитом у детей в России в силу исторических традиций, как правило, скрывается недиагностированная бронхиальная астма. Опыт зарубежных коллег также свидетельствует о высокой эффективности применения монтелукаста у детей с астмой, провоцируемой ОРИ, и обструктивным бронхитом. Использование монтелукаста у детей при обструктивных бронхитах на фоне ОРИ тем более оправдано в связи с открытием у него не только противовоспалительной, но и противовирусной активности, в том числе против вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика, 2011; 149–168. [Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma. In: Chronic lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: Praktika, 2011; 149–168. (in Russ.)]
2. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. Consilium Medicum. Педиатрия 2014; 4: 25–27. [Mizernitsky Yu.L. Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage. Consilium Medicum. Pediatriya 2014; 4: 25–27. (in Russ.)]
3. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет 2020; 1: 134–138. [Mizernitsky Yu.L. Antileukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children. Meditsinskii sovet 2020; 1: 134–138. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138 (in Russ.)]
4. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 128–132. [Mizernitsky Yu.L., Sulajmanov Sh.A. Antileukotriene drugs in modern pediatric practice. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(4): 128–132. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., М.: Оригинал-макет, 2017; 60. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 5th ed, M.: Original-maket, 2017; 60. (in Russ.)]
6. Kendig’s disorders of the respiratory tract in children. 9th ed. USA: Saunders Elsevier; 2019, 4572.
7. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. Br J Pharmacol 2009; 156(1): 105–115. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x
8. Руженцова Т.А., Мешкова Н.А., Шушакова Е.А. Тактика ведения рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей. Лечащий врач 2019; 10: [Ruzhencova T.A., Meshkova N.A., Shushakova E.A. Management of recurrent broncho-obstructive syndrome in children. Lechashii vrach 2019; 10: DOI: 10.26295/OS.2019.79.45.003 (in Russ.)]
9. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия 2015; 20: 26–30. [Tsarev S.V. Virus-induced bronchial asthma: features of the course and therapeutic tactics. Effektivnaya farmakoterapiya 2015; 20: 26–30. (in Russ.)]
10. Горячкина, Л.А., Насунова А.Ю. Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы. Consilium Medicum 2014; 3: 9–13. [Gorjachkina L.A., Nasunova A.Yu. The role of antileukotriene drugs in the therapy of bronchial asthma. Consilium Medicum 2014; 3: 9–13. (in Russ.)]
11. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with

- montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care* 2014; 28(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
12. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., Habukawa C., Kitamura T., Katsunuma T., Fujisawa T. LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergol Int* 2018; 67(1): 72–78. DOI: 10.1016/j.alit.2017.04.008
 13. Bao W., Liu P., Qiu Z., Yu L., Hang J., Gao X., Zhou X. Efficacy of add-on montelukast in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: the additive effect on airway inflammation, cough and life quality. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(1): 39–45. DOI: 10.4103/0366-6999.147805
 14. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Ribas C.D. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Resp J* 2020; 55(1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019
 15. Kopriva F.I., Sobolová L., Szotkowska J., Zápalka M. Treatment of chronic cough in children with montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *J Asthma* 2004; 41(7): 715–720
 16. Mincheva R.K., Kralimarkova T.Z., Rasheva M., Dimitrov Z., Nedeva D., Staevska M. et al. A real – life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough* 2014; 10: 2–8. DOI:10.1186/1745-9974-10-2
 17. Антонович Ж.В. Пациент с затяжным кашлем в условиях пандемии COVID-19. Семейный доктор 2020; 3: 32–37. [Antonovich Zh.V. A patient with a lingering cough in the face of the COVID-19 pandemic. *Semeinyi doktor* 2020; 3: 32–37. (in Russ.)]
 18. Gong L., Xu L., Diao M., Guo F., Bian F.F., Min J., Liu R., Zhang C.L. Clinical effect of treating secondary asthma attacks of children *Mycoplasma pneumoniae* with combined therapy of montelukast and azithromycin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(24): 5256–5260.
 19. Haq I., Harris C., Taylor J., McKean M.C., Brodli M. Should we use montelukast in wheezy children? *Arch Dis Child* 2017; 102(11): 997–998. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312655.
 20. Keskin O., Arik Yilmaz E., Motzkus C., Sackesen C., Lilly C.M., Kalayci O. The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(1): 50–57. DOI: 10.1111/pai.12822
 21. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 6: 31–33. [Mizernitsky Yu.L., Caregorodcev A.D. What is behind the diagnosis of recurrent bronchitis in children? *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2003; 6: 31–33. (in Russ.)]
 22. Гусякова Р.П., Нагаев М.М., Ильинский В.И., Цибулькина В.Н., Скороходкина О.В., Мизерницкий Ю.Л. и др. Экспертиза бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста (метод. письмо МЗ Респ. Татарстан). Казань, 2008; 20. [Gusjakova R.P., Nagaev M.M., Il'inskiy V.I., Cibul'kina V.N., Skorokhodkina O.V., Mizernitsky Yu.L. et al. Examination of bronchial asthma in adolescents and youths of military age (method letter from the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan). *Kazan*, 2008; 20. (in Russ.)]
 23. Lin Y.-C., Huange M.-Y., Lee M.-S., Hsieh C.-C., Kuoh H.-F., Kuofi C.-H., Hungbejkl C.-H. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages. *J Microbiol Immunol Infect* 2018; 51(1): 18–26. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.04.005
 24. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10(5): 766–788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
 25. Qamar M.T., Alqahtani S.M., Alamri M.A., Chena L.-L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal* 2020; 10(4): 313–319. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.009

Поступила: 18.10.20

Received on: 2020.10.18

Источник финансирования:

Source of financing:

Публикация статьи поддержана компанией «Гедеон Рихтер Фарма».

This article was supported by Gedeon Richter Pharma.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3

С.В. Бельмер¹, Г.В. Волынец², А.В. Горелов³, М.М. Гурова^{4,5}, А.А. Звягин⁶, Е.А. Корниенко⁴, В.П. Новикова⁴, Д.В. Печкуров⁷ (председатель экспертного совета), В.Ф. Приворотский⁴, А.А. Тяжева⁷ (секретарь экспертного совета), 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 научно-исследовательский институт 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 Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3

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. Faizullina⁸, 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 Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁴St. Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁵Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

⁶Voronezh State Medical University named after Burdenko, 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 педиатра в условиях повседневной практики. В 3-й части рекомендаций обсуждаются дисфункции билиарного тракта и функциональные запоры. Дисфункции билиарного тракта отсутствуют в педиатрических разделах Римского консенсуса IV, однако отечественная педиатрическая школа всегда придавала им важную роль как одной из причин абдоминальной боли у детей. Эта позиция была поддержана экспертами и сохраняется в настоящих рекомендациях. Функциональные запоры часто встречаются у детей различного возраста и представляют не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему как для детей, так и для их родителей. В связи с этим данной патологии уделено значительное внимание с учетом психосоциальных аспектов коррекции.

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., Волынец 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 3. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 133–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144

The clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the 3 functional disorders of the digestive system in children were prepared by a Group of Experts, domestic leading specialists in the field of the pediatric gastroenterology, who generalized the foreign guidelines and domestic experience, suggesting the tactics for the pediatrician actions in the everyday practice. Part 3 of the Guidelines discusses the biliary tract dysfunctions and functional constipations. There are no biliary tract dysfunctions in the Pediatric Sections of Rome Consensus IV; however, the Russian pediatric school of thought has always considered them as important in terms of one of the causes for abdominal pain in children. This attitude was supported by the experts, and it is maintained in these Guidelines. The functional constipations are common in the children of different ages, and they present not only a medical problem, but also a serious social one for both children and their parents. That is why the considerable attention has been paid to this pathology considering the psychosocial aspects of the correction.

Key words: children, functional disorders, regurgitations, colic, gastroesophageal reflux, functional dyspepsia, functional abdominal pain, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, functional constipation n.

For citation: Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A., Faizullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(6): 133–144 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144

Билиарные дисфункции

1. Определение

1.1. Билиарные дисфункции (по МКБ-Х: K82.8) — функциональные расстройства желчного пузыря и желчевыводящих путей — клинический симптомокомплекс, развивающийся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и их сфинктеров без признаков органического поражения [1].

1.2. Билиарные дисфункции ранее обозначались множеством диагнозов, включая акалькулезную билиарную боль, дискинезию желчного пузыря, дискинезию желчевыводящих путей, дисфункциональное расстройство билиарного тракта, стеноз сфинктера Одди, ампулярный стеноз [2].

В современной международной литературе используется в основном термин «билиарная дисфункция» или «функциональное расстройство билиарного тракта». Российские традиции и современные клинические рекомендации допускают также применение диагноза «дискинезия желчевыводящих путей». В частности, именно этот диагноз указан в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, вышедших в 2018 г. [3]. Однако важно понимать, что критерии билиарной дисфункции прежде всего ультрасонографические, а не клинические.

1.3. В настоящее время отсутствуют международные рекомендации по диагностике и лечению детей с билиарной дисфункцией [4].

2. Эпидемиология

2.1. Билиарная дисфункция — это распространенная клиническая проблема, встречается у 15–20% взрослого населения, распространенность растет по мере увеличения возраста пациентов, иногда прогрессируя в органические заболевания [3].

2.2. Распространенность билиарной дисфункции в детской популяции в России составляет 5,5% [5]. В структуре функциональных расстройств органов пищеварения у детей билиарная дисфункция занимает 5–7%, распространенность выше у подростков [6]. По другим данным, распространенность функциональных нарушений билиарного тракта значительно выше, достигая, по данным разных авторов, от 25 до 90% в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, однако в этих исследованиях использовались ультразвуковые критерии диагностики [7, 8].

2.3. Такой разброс данных объясняется и особенностями интерпретации результатов инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, сцинтиграфия) в разных медицинских учреждениях, что не позволяет достоверно судить об истинной распространенности патологии [7, 8].

© 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 — д.м.н., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, вед. 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. Тагломская, д. 2

Горелов Александр Васильевич — член-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 института им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 119992 Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 2

Известно также, что нарушения моторики двенадцатиперстной кишки, а также воспалительные изменения ее слизистой оболочки нередко сопровождаются дисфункцией сфинктера Одди. Это порождает, в свою очередь, дисфункцию желчного пузыря и формирует клинический симптомокомплекс функционального нарушения билиарного тракта.

При этом следует помнить, что отсроченное опорожнение желчного пузыря наблюдается во многих случаях, в том числе у практически здоровых лиц и у пациентов с другими функциональными расстройствами органов пищеварения [1, 6].

2.4. Билиарная дисфункция — преимущественно клиничко-анамнестический диагноз, при постановке которого инструментальные методы исследования играют вспомогательную роль. Вместе с тем они (ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия) незаменимы в комплексной оценке состояния гастродуоденальной зоны и адекватная интерпретация их результатов позволяет определить типы билиарной дисфункции.

3. Классификация

А. Дисфункция желчного пузыря.

Б. Дисфункция сфинктера Одди — код по МКБ-Х K83.4:

- по билиарному типу;
- по панкреатическому типу;
- по смешанному типу [2].

Клинические формы билиарной дисфункции.

1. Гипертоническая-гиперкинетическая форма: боли в животе острые, кратковременные, чаще после еды или стресса, иногда — отрыжка, склонность к запорам.

- Исходный вегетативный статус: преобладающая ваготония.

2. Гипотоническая-гипокинетическая форма: боли в животе ноющие, длительные, чувство тяжести в животе, вздутие живота, склонность к диарее.

- Исходный вегетативный статус: преобладающая симпатикотония [6, 7].

- Деление на два представленных выше клинических варианта в определенной мере условно, поскольку особенности вегетативной регуляции желчного пузыря и сфинктера Одди, а также автоматизм последнего могут в течение короткого времени менять как тонус сфинктерного аппарата, так и моторику желчного пузыря. К тому же не следует забывать, что билиарные дисфункции 2-го типа (см. ниже) часто вторичны по отношению к органической патологии, например гастродуоденальной зоны, в связи с чем жалобы билиарного характера могут быть затушеваны клиническими проявлениями основного заболевания [1, 6–8].

4. Этиология и патогенез

4.1. Симптомокомплекс билиарной дисфункции развивается в результате нарушения моторно-тонической функции желчного пузыря, желчных прото-

ков или сфинктеров без признаков их органического поражения, изменения свойств желчи, способных индуцировать воспаление в желчном пузыре и протоках, а также повышенной чувствительности рецепторов билиарного тракта к давлению [5].

4.2. Не установлена четкая взаимосвязь между фракцией выброса желчного пузыря и клиническими проявлениями, однако дисфункция желчного пузыря в форме нарушений спонтанной и стимулированной сократительной активности часто определяется у пациентов с билиарной дисфункцией [9].

4.3. При сниженной фракции выброса на ультразвуковом исследовании чаще определяются билиарный сладж и микролитиаз [10], что может рассматриваться как первая стадия желчнокаменной болезни.

4.4. Одно из объяснений боли при дисфункции сфинктера Одди по билиарному типу исходит из концепции ноцицептивной сенситизации — тканевое воспаление активирует ноцицептивные нейроны, что приводит к сенситизации и усилению чувства боли [11]. У отдельных пациентов с билиарной дисфункцией даже незначительное увеличение давления в желчных протоках (в пределах физиологического диапазона) может вызвать ноцицептивную болевую активацию и ощущение боли (аллодиния) [2].

4.5. Многие внутренние органы имеют общую сенсорную иннервацию, почти половина сенсорных нейронов в поджелудочной железе также иннервируют двенадцатиперстную кишку; данный феномен носит название «перекрестная сенситизация» [12].

4.6. Некоторые пациенты могут иметь первичные нарушения сокращения желчного пузыря; значительную роль при этом играют и изменения в составе желчи [13].

4.7. Отечественной педиатрической гастроэнтерологической школой принято выделение двух типов билиарной дисфункции:

1-й тип: вследствие нарушений нейрогуморальной регуляции, нервных процессов в коре головного мозга, ослаблению высших вегетативных центров, что приводит к дискоординации работы желчного пузыря и желчных ходов.

В качестве причинно-значимых факторов в этих случаях выступают соматовегетативные расстройства, неврозы, депрессии, стрессовые ситуации [2, 7, 8].

2-й тип: вследствие висцеро-висцеральных рефлексов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, панкреатит, паразитарные инвазии, болезни кишечника) [7, 8].

4.8. У пациентов с дискинезией желчного пузыря отмечается повышенная сократимость сфинктера Одди, дисфункция желчного пузыря может ассоциироваться и с более генерализованным типом дискинезии, например функциональной диспепсией,

синдромом раздраженного кишечника, хроническим запором, возможно гастропарезом [14, 15].

4.9. Экспериментальные исследования обнаружили несколько молекул, которые могут связывать воспаление с моторикой, одна из важных, возможно, — простагландин E_2 [16, 17].

5. Диагностика

5.1. Диагностика билиарной дисфункции основывается в первую очередь на клинико-анамнестических признаках. Римскими критериями IV данная форма функциональных расстройств органов пищеварения включена только в возрастную категорию «Взрослые» (раздел E), однако позиция отечественных детских гастроэнтерологов состоит в целесообразности включения билиарной дисфункции в педиатрической раздел функциональных расстройств органов пищеварения.

5.2. В качестве общего признака для всех типов билиарной дисфункции предлагается рассматривать билиарную боль:

- боль локализуется в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте, при этом имеются все последующие признаки:

- постепенно нарастает до устойчивого уровня;
- возникает с разными промежутками времени (не ежедневно);
- достаточно сильная, чтобы нарушать повседневную активность или привести к экстренному обращению к врачу.

Боли в правом подреберье могут возникать как в связи с приемом пищи, так и на фоне стрессов и эмоциональных состояний. Боли провоцируются приемом жирной, жареной, обильной пищи, могут быть связаны с движениями и облегчаться изменением положения тела или понижением кислотности.

Поддерживающие критерии: боль может сопровождаться

- тошнотой и рвотой;
- иррадиацией в спину и/или правую подлопаточную область.

Важно выявление у ребенка во время осмотра сухости кожных покровов, коричневого налета на языке.

5.3. Дисфункция желчного пузыря. Данный термин применяется в отношении пациентов с билиарной болью и интактным желчным пузырем без камней или взвеси.

Диагностические критерии для дисфункции желчного пузыря:

- билиарная боль;
- возможны тошнота, горечь во рту, вздутие живота;
- отсутствие желчных камней и другой структурной патологии.

Поддерживающие критерии:

- низкая фракция выброса при скинтиграфии/ультразвуковом исследовании желчного пузыря;

– нормальный уровень печеночных ферментов, прямого билирубина и амилазы/липазы.

Примечание. Могут быть и другие причины для повышения активности печеночных ферментов, такие как стеатоз печени, что не исключает дисфункцию желчного пузыря.

5.3. Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу.

Диагностические критерии:

1. Билиарная боль.
2. Кратковременное повышение маркеров холестаза не более чем на 25% на высоте болевого синдрома.
3. Отсутствие камней в желчных протоках или структурных аномалий.

Подтверждающие критерии:

1. Нормальные уровни амилазы/липазы.
2. Аномальные данные манометрии сфинктера Одди.

5.4. Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу.

В педиатрической практике предлагаются критерии дисфункции сфинктера Одди панкреатического типа, разработанные экспертной группой [1, 6, 7, 8].

Боли в левом верхнем квадранте живота, глубоко в эпигастрии или от подреберья к подреберью, глубокие, тупые, возникающие или усиливающиеся после еды, приема особенно жирной, жареной и обильной пищи.

Диспепсические жалобы: «верхние»: тошнота, реже рвота, отрыжка; «нижние»: чувство тяжести в животе, нарушение аппетита (сниженный или избирательный), метеоризм, нарушение характера стула (запоры либо неустойчивый стул, изменение его цвета до серого).

При глубокой пальпации живота у отдельных пациентов можно выявить болезненность в зоне Шоффара, точке Мейо–Робсона. У ряда больных можно отметить так называемые *ножницы*: боли в животе в отсутствие объективных симптомов (мягкий безболезненный живот, отсутствие дефанса).

Кратковременное преходящее повышение уровня амилазы в крови не более чем на 25% на высоте болевого синдрома.

Отсутствие увеличения размеров поджелудочной железы, изменений ее структуры или расширения главного панкреатического протока по данным ультразвукового исследования.

Другими словами, для дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу характерна панкреатогенная боль, но недостаточно критериев для постановки диагноза «панкреатит».

Дифференциальная диагностика между основными вариантами билиарной дисфункции затруднительна, но при анализе клинико-анамнестических и инструментальных данных можно найти несколько «подсказок», позволяющих уточнить диагноз. К тако-

вым можно отнести: 1) фиксированную деформацию или аномалию формы желчного пузыря, что в сочетании с характерным болевым синдромом позволяет диагностировать пузырную дисфункцию; 2) кратковременное повышение уровня маркеров холестаза, которое указывает на дисфункцию сфинктера Одди билиарного типа, а уровня амилазы — на дисфункцию сфинктера Одди по панкреатическому типу.

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования

6.1. Общий анализ крови, копрограмма, включая исследование для выявления простейших и гельминтов, эластаза кала, общий анализ мочи, амилаза мочи.

6.2. Биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, амилаза, амилаза панкреатическая, липаза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин, глюкоза, холестерин, липидограмма, щелочная фосфатаза).

6.3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхохолецистография.

6.4. Эзофагогастродуоденоскопия (для исключения патологии гастродуоденальной зоны).

6.5. В диагностически сложных случаях показана компьютерная, магнитно-резонансная томографии.

Такие относительно широко применяющиеся во взрослой практике зарубежных клиник методы, как определение фракции выброса при холецистокинин-стимулированной холесцинтиграфии и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатографии, в отечественной педиатрической практике для диагностики билиарной дисфункции не используются.

7. Дифференциальный диагноз

7.1. К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику билиарной дисфункции, относят пороки билиарного тракта и поджелудочной железы, хронический холецистит, гепатит, панкреатит, желчнокаменную болезнь, жировой гепатоз, язвенную болезнь.

8. Лечение

8.1. Лечение при билиарной дисфункции

8.1.1. Диетотерапия билиарной дисфункции у детей выстраивается на основе стола №5 по Певзнеру. Она базируется на следующих основополагающих принципах:

- 1) питание должно быть полноценным, разнообразным и индивидуализированным;
- 2) прием пищи должен быть регулярным (не реже 4 раз в день);
- 3) питание должно быть механически и химически щадящим, оптимальным по составу и энергетической ценности;
- 4) противопоказаны употребление холодных блюд, переедание и сухоедение;
- 5) программа диетологической коррекции должна составляться с учетом характера имеющихся дискинетических явлений.

Необходимо ограничивать употребление продуктов, содержащих повышенное количество холестерина (субпродукты, жирные сорта мяса, рыбы). Рекомендуются продукты, содержащие повышенное количество магния, который способствует снижению уровня холестерина в крови и выведению его из организма (гречневая, пшеничная каши, овощи и фрукты, пшеничные отруби).

Для поддержания холестерина в растворенном состоянии рекомендуются продукты, богатые белком (нежирное мясо, творог), что способствует усилению синтеза желчных кислот в печени и повышению холатохолеsterинового коэффициента [7, 8].

8.1.2. Медикаментозное лечение. В терапии заболеваний желчевыводящей системы широко используется группа лекарственных средств, условно объединяемых термином «желчегонные препараты». В эту группу входят вещества, обладающие разным спектром действия: стимулирующие желчеобразование (холеретики, истинные и гидрохолеретики), стимулирующие желчеотделение (холекинетики), холеспазмолитики, средства противовоспалительного действия, гепатопротекторы.

Прием холеретиков показан при билиарной дисфункции гипертонического типа с кратковременным преходящим спазмом сфинктера Одди, а также гипотонического типа. Холекинетики показаны при гипотоническом типе билиарной дисфункции, синдроме холестаза. Холеспазмолитики назначаются в основном при билиарной дисфункции гипертонического типа, а также при других состояниях, сопровождающихся длительным спазмом сфинктера Одди.

Достаточно эффективным холекинетическим средством остаются тюбажи (слепое зондирование) с различными стимуляторами, в частности с минеральной водой (в основном при гипокинетическом типе билиарной дисфункции).

Агонист периферических δ -, μ - и κ -опиоидных рецепторов *тримебутин* нормализует моторно-тоническую функцию желчевыводящих путей и моторику желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с дисфункцией желчного пузыря, что способствует купированию не только билиарной боли, но и диспепсических симптомов.

Примечание. Физиотерапия при гиперкинетических нарушениях может включать электрофорез с прокаинам (новокаином), парафиновые аппликации, общие радоновые или хвойные ванны, а при гипокинетических — электрофорез с сульфатом магния, гальванизацию, диадинамические токи Бернара.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты оказывают выраженное и многогранное действие. Урсодезоксихолевая кислота — естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, при приеме которой увеличивается содержание урсодезоксихолевой кислоты в общем содержании желчных кислот до максимально физиологически возможных 65%.

При лечении билиарной дисфункции, особенно в комбинированной терапии со спазмолитиками, урсодезоксихолевая кислота повышает эффективность терапии за счет снижения литогенности желчи, восстановления сократимости миоцитов и их чувствительности к нервным и гуморальным сигналам, противовоспалительного действия на слизистую оболочку и мышечный слой желчных путей.

Большое значение имеет и профилактика образования билиарного сладжа, который усугубляет дискинезию. Средняя доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела в сутки. Для педиатрической практики важно наличие препаратов урсодезоксихолевой кислоты в суспензии.

При внепеченочном холестазах могут быть назначены гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды), обеспечивающие защиту клеток печени и протоков от повреждающего действия желчи в условиях гипертензии в желчевыводящих путях [18, 19].

8.1.3. В мировой литературе обсуждается вопрос о целесообразности и эффективности холецистэктомии при торпидных к медикаментозной терапии случаях билиарной дисфункции [11, 19–21]. Отечественная клиническая практика позволяет сделать вывод о том, что подобные способы лечения применяются в педиатрии крайне редко.

8.2. Лечение при дисфункции сфинктера Одди

8.2.1. Общие принципы лечения при дисфункции сфинктера Одди панкреатического типа в целом сходны с таковыми при коррекции дисфункции сфинктера Одди билиарного типа.

8.2.2. Показано применение антисекреторных препаратов (ингибиторов протонного насоса) с целью снижения панкреатической секреции и внутрипротокового давления в поджелудочной железе.

8.2.3. В случае вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы показан прием препаратов, содержащих панкреатические ферменты.

8.2.4. При торпидности к терапии болевого синдрома рассматривается вопрос о назначении психотропных средств (амитриптилин, алимемазина тартрат).

9. Показания к госпитализации

9.1. Наличие симптомов тревоги.

Функциональные запоры

1. Определение

Функциональный запор (МКБ-Х K59.0) — увеличение интервалов между актами дефекации и/или систематически неполное опорожнение кишечника, изменение плотности стула и приложение определенных усилий для опорожнения.

2. Эпидемиология

2.1. Запоры могут быть диагностированы у ребенка любого возраста, распространенность запоров среди детей в мире, включая младенцев и под-

ростков, составляет от 10 до 23%, в Европе — от 0,7 до 12%. По данным S.M. Mugie, M.A. Benninga, C. Di Lorenzo. (2011) [22], распространенность запоров у детей составляет от 0,7 до 29,6% в зависимости от используемых критериев.

2.2. У детей первого года жизни распространенность функциональных запоров достигает 20–35% [23], от года — от 17 до 40% [24, 25]. R. Huang и соавт. (2014), S.G. Robin и соавт. (2018) отмечают, что распространенность функциональных запоров у детей младшего возраста несколько выше (18,5%), чем у детей и подростков (14,1–15%) [26, 27].

2.3. Пик заболеваемости запорами у детей отмечается в возрасте от 2 до 4 лет, когда начинается приучение к горшку [28].

2.4. У младенцев запоры редко проявляются как изолированное состояние. Около 50% детей до 1 года одновременно имеют сочетание нескольких функциональных расстройств (например, младенческой колики, срыгивания и запоры) [29].

3. Рабочая классификация запоров функционального происхождения (А.И. Хавкин, 2000 г. [30])

По течению — острые и хронические.

По механизму развития — кологенные и проктогенные.

По стадии течения: декомпенсированные, субкомпенсированные и компенсированные.

1. Компенсированная стадия:

- отсутствие самостоятельного стула 2–3 дня;
- сохранены позывы на дефекацию;
- отсутствуют боли в животе и вздутие живота;
- запоры корригируются диетой.

2. Субкомпенсированная стадия:

- отсутствие самостоятельного стула 3–7 дней;
- дефекация после слабительных;
- могут быть боли в животе и вздутие живота.

3. Декомпенсированная стадия:

- отсутствие самостоятельного стула более 7 дней;
- отсутствуют позывы на дефекацию;
- боли в животе и вздутие живота;
- каловая интоксикация;
- запоры устраняются только после сифонной клизмы

В зависимости от этиологических и патогенетических признаков: алиментарные, неврогенные, инфекционные, воспалительные, психогенные, гиподинамические, механические, токсические, эндокринные, медикаментозные, вследствие аномалии развития толстой кишки, вследствие нарушений водно-электролитного обмена.

4. Этиология и патогенез

4.1. Функциональные запоры не связаны с органическими нарушениями. В их основе лежит нарушение регуляции моторной деятельности толстой кишки, которая проявляется урежением акта дефекации, его затруднением, систематически недостаточным опорожнением кишечника и/или изменением формы

и характера стула. При этом замедление транзита каловых масс по всей толстой кишке способствует развитию кологенных запоров, а затруднение опорожнения ректосигмоидного отдела толстой кишки ведет к проктогенным запорам. У детей чаще всего наблюдаются смешанные расстройства (коло- и проктогенные).

4.2. Формированию *функционального запора у детей первого года жизни* могут способствовать изменения в питании ребенка — недостаточный объем пищи, который получает ребенок (например, при грудном вскармливании в случае гипогалактии у матери); смена питания (переход на искусственное вскармливание или замена детской смеси, введение прикорма); инфекции (вирусные, острые кишечные инфекции), анальные трещины.

4.3. У *детей старше года к развитию функционального запора* наиболее часто могут также приводить алиментарные причины (нарушение режима и характера питания с недостаточным содержанием в рационе продуктов, богатых пищевыми волокнами, растительными маслами или избыточным употреблением напитков, содержащих большое количество вяжущих веществ, например чая); психическая травма или стресс (психогенные запоры); систематическое подавление физиологических позывов на дефекацию, связанное, например, с началом посещения детского сада, и т.п. [31, 32]. Трещины ануса, анусит, сфинктерный проктит первичный и вторичный на фоне других воспалительных заболеваний анального канала, прямой кишки и параректальной клетчатки, болевая реакция в виде нарушения расслабления сфинктера, а также раннее принудительное (конфликтное) приучение к горшку служат причиной острого запора.

4.3. Немалое значение в поддержании хронического течения функциональных запоров имеют стесняющие, некомфортные условия для опорожнения кишечника в детском саду, часто антисанитарное состояние туалетов, непривычные для ребенка открытые кабинки и наличие других детей в этом же месте.

5. Диагностика

5.1. Диагноз функционального запора устанавливается на основании тщательно собранного анамнеза и данных объективного обследования.

Основные критерии функционального запора у детей (согласно Римским критериям IV):

- наличие 2 симптомов или более в течение 1 мес:
 - 2 дефекации или менее в неделю;
 - 1 эпизод недержания кала или более в неделю;
- чрезмерная задержка стула в анамнезе;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натушевливанием, в анамнезе;
- большой диаметр оформленных каловых масс в анамнезе, вызывающих засор в унитазе (данное уточнение было удалено в Римских критериях IV пересмотра);

— наличие большого количества каловых масс в прямой кишке.

Дополнительные критерии:

- раздражительность;
- снижение аппетита и/или раннее насыщение;
- симптомы купируются сразу после дефекации.

Дополнительные критерии функционального запора у детей, имеющих туалетные навыки на момент постановки диагноза:

- по крайней мере 1 эпизод недержания кала после приобретения туалетных навыков;
- большой диаметр оформленных каловых масс, вызывающих засор в унитазе, по данным анамнеза.

Объективное обследование: оценка массы тела и роста ребенка, осмотр области живота и пальпация живота, осмотр перианальной и пояснично-крестцовой областей.

6. Лабораторно-инструментальные методы исследования

6.1. Диагноз функциональный запор — клиничко-анамнестический.

6.2. Наличие симптомов тревоги и рефрактерного запора (запор, не отвечающий на адекватную консервативную терапию в течение не менее 3 мес) требует дополнительных методов обследования для уточнения причины запора [31].

6.2.1. У младенцев и детей раннего возраста:

- раннее начало запора (в возрасте <1 мес жизни)
- выделение мекония более чем через 48 ч после рождения у доношенного новорожденного;
- семейный анамнез в отношении болезни Гиршпрунга;
- лентовидный стул;
- кровь в стуле в отсутствие анальных трещин;
- задержка развития;
- лихорадка;
- рвота желчью;
- аномалия щитовидной железы;
- выраженное вздутие живота;
- перианальная фистула;
- аномальное положение ануса;
- анальный рефлекс или кремастерный рефлекс отсутствуют;

— снижение мышечной силы нижних конечностей / тонуса / рефлексов;

— пучок волос над остистым отростком позвонка (косвенный признак spina bifida);

— впадина в области крестца (косвенный признак spina bifida);

- отклонение межъягодичной борозды;
- сильный страх во время осмотра ануса;
- рубцы в области анального отверстия.

6.2.2. Для детей старше 3 лет к симптомам тревоги относятся следующие [29, 32]:

- подъемы температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр;
- гепатомегалия;

- спленомегалия;
- изменения в клиническом анализе крови (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ);
- изменения в биохимическом анализе крови [30].

6.2.3. Наличие симптомов тревоги и рефрактерного запора в ряде случаев требует консультации хирурга.

6.3. Обычное рентгенологическое исследование брюшной полости может быть использовано в случаях колостаз, когда объективное обследование невозможно или его результаты малоинформативны.

6.4. Исследование транзита по желудочно-кишечному тракту (пассаж бария по желудочно-кишечному тракту) может использоваться в дифференциальной диагностике функциональных запоров и функционального недержания кала, а также в неясных случаях.

6.5. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки является «золотым стандартом» диагностики болезни Гиршпрунга.

6.6. Толстокишечная манометрия показана детям с рефрактерным запором до решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства.

6.7. Магнитно-резонансную томографию спинного мозга не рекомендуется использовать в повседневной практике в случае рефрактерного запора без других неврологических симптомов.

6.8. Биопсия толстой кишки для диагностики нейромышечных заболеваний толстой кишки не рекомендуется у детей с рефрактерным запором.

7. Дифференциальная диагностика

В дифференциальной диагностике при наличии симптомов тревоги у детей раннего возраста должны исключаться болезнь Гиршпрунга, анатомические аномалии (ахалазия ануса, атрезия ануса, стеноз ануса), аномалии спинного мозга, аномалии мышц брюшной стенки (гастрошизис, синдром Дауна, синдром сливообразного живота), муковисцидоз, целиакия, гипотиреоз, гиперкальциемия, гипокалиемия, аллергия к белкам пищи, передозировка витамина D, аллергия к белкам коровьего молока.

8. Лечение

8.1. К важным составляющим лечения запора относятся образовательная и разъяснительная работа с родителями [28]. Необходимо акцентировать внимание родителей на том, что хронический запор — это длительно существующая проблема, требующая длительного лечения.

8.2. Лечение должно быть этапным, комплексным и индивидуальным и строится в определенной последовательности:

- обучение ребенка и родителей;
- коррекция питания и питьевого режима;
- до начала основной терапии может быть рекомендовано освобождение кишечника от избытка каловых масс (очистительные клизма, свечи с глицерином);

– основная терапия с помощью медикаментозных средств, прежде всего, слабительных;

– поддерживающая терапия (коррекция вторичных нарушений органов и систем, развившихся на фоне запора).

8.3. Лечение функциональных запоров у детей, не имеющих туалетных навыков, включает диетотерапию и при необходимости медикаментозное лечение.

8.3.1. У детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо нормализовать режим питания ребенка для исключения недокорма или перекорма. Учитывая, что состав грудного молока в определенной мере зависит от рациона матери, необходимо провести коррекцию рациона кормящей женщины, продукты, стимулирующие моторику кишечника, — продукты с высоким содержанием пищевых волокон (овощи, фрукты, сухофрукты, крупы, хлеб из муки грубого помола и др.), при этом необходимо соблюдать оптимальный питьевой режим, кисломолочные продукты в рацион кормящей женщины вводятся при условии отсутствия риска развития пищевой аллергии у младенца).

Функциональные запоры у детей, получающих естественное вскармливание, не служат показанием к переводу ребенка на смешанное или искусственное вскармливание [28].

В случае если есть подозрение, что запор у младенца связан с аллергией к белкам коровьего молока (слизь, кровь в стуле, наличие атопического дерматита, стул по типу «запорного поноса»), из диеты матери следует исключить продукты, содержащие молочный белок.

8.3.2 При искусственном вскармливании необходимо провести коррекцию режима питания ребенка, уточнить объем получаемого продукта для исключения перекорма. Могут быть использованы смеси серии «Комфорт», оказывающие комплексное воздействие на пищеварительную систему ребенка: частично гидролизированный белок, олигосахариды, сниженное содержание лактозы, а также измененный жировой компонент, способствующие появлению регулярного стула. Кроме того, могут быть рекомендованы адаптированные кисломолочные смеси.

У детей с аллергией к белкам коровьего молока, служащей причиной запоров, необходимо использовать смеси на основе высокогидролизованного белка или аминокислот.

Детям с рефрактерным запором при подозрении на аллергию к белкам коровьего молока назначается диагностическая элиминационная диета смесями на основе высокогидролизованного белка или аминокислот сроком от 2 до 4 нед [28].

8.3.3 В периоде введения прикорма для детей с запором рекомендуется начинать с овощных прикормов (большее количество клетчатки). Введение продуктов и блюд прикорма в рацион детей



БОЛЬШОЕ ДЕЛО КАК ПО РАСПИСАНИЮ!

Детский Экспортал® способствует бережному устранению запора

Лактитол (Экспортал®) включен в Рекомендации общества детских гастроэнтерологов по ведению детей с функциональными запорами.

- Лактитол (Экспортал®) расщепляется сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием масляной кислоты (бутирата). Масляная кислота способствует укреплению кишечного барьера для защиты организма от эндотоксина¹.
- Действует только в кишечнике, поэтому не имеет системных побочных эффектов¹.
- Можно смешивать с любыми напитками или жидкой пищей, в том числе горячими^{1, 4}.
- Осмотическое слабительное для регулярного и лёгкого освобождения кишечника у детей старше 1 года¹.

¹ ИМП ЛП Экспортал ЛСР-003898/07

² Хавкин А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов) // Вопросы детской диетологии. - 2014. - Т. 12. - №. 4. - С. 49-63.

³ Nishi A. et al. Biological activities of Lactose-derived Prebiotics and Synbiotics with Probiotics on Gastrointestinal system // Medicina. - 2018. - Т. 54. - №. 3. - С. 18.

⁴ Drakoularakou A. et al. Lactitol, an emerging prebiotic: functional properties with a focus on digestive health // Food Science and Technology Bulletin. - 2007. - Т. 3. - С. 73-82.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

с запорами должно осуществляться в соответствии с рекомендуемой схемой вскармливания с 4–5 мес жизни. Первыми в питание детей с функциональными запорами вводятся продукты, богатые пищевыми волокнами — фруктовое (яблоко, слива, чернослив) или овощное (из кабачка, цветной капусты и др.) пюре, а в качестве зернового прикорма используются гречневая, кукурузная, овсяная каши.

Существуют два основных критических периода, в течение которых риск развития запоров функционального характера наиболее высок. Это периоды обучения ребенка гигиеническим навыкам («приучение к горшку») и начала посещения организованных коллективов (детский сад, школа) [28].

Важной составляющей в профилактике запоров в детском возрасте является туалетный тренинг, предусматривающий высаживание ребенка с 1,5 лет на горшок 2–3 раза в день в течение 5 мин после приема пищи. Наиболее физиологичной считается утренняя дефекация, после завтрака. Тренинг обеспечивает развитие гастроколитического рефлекса, который усиливает перистальтику кишки за счет растяжения желудка.

Если ребенок активно отказывается от пользования горшком, рекомендуется прервать туалетный тренинг на период от 1 до 3 мес. В отсутствие болезненной дефекации и запоров после перерыва большинство

детей готовы продолжать «обучение». Но если повторные попытки безуспешны или ребенку более 4 лет, то необходимо еще раз обследовать ребенка и/или обратиться к детскому неврологу [31].

8.5. Лечение функциональных запоров у детей, имеющих туалетные навыки.

8.5.1. Поведенческая терапия. Дефекация должна быть каждый раз в одно и то же время [28]. Ребенку с функциональным запором необходимо проводить в туалете 3–10 мин (в зависимости от возраста). Высаживать ребенка на горшок или предлагать посетить туалет надо после каждого приема пищи.

Обязательное условие эффективной дефекации — обеспечить хороший упор для ног. Это может быть обеспечено наличием в туалете низкой скамейки для ребенка, на которую он может поставить ноги (повышение внутрибрюшного давления в «позе Вальсальвы»). Ежедневную частоту дефекаций можно отмечать в дневнике, который может быть проанализирован при плановом посещении педиатра. Для облегчения описания формы стула можно пользоваться «Бристольской шкалой». Рекомендуются массаж и регулярные занятия физкультурой, хотя их роль в лечении запоров с позиций доказательной медицины не имеет полноценной доказательной базы [28].

8.5.2. Коррекция питания. В комплексной терапии функциональных запоров показана диета, вклю-

чающая зерновые, фрукты и овощи [28]. Углеводы, содержащиеся в сливовом, персиковом и яблочном соках и пюре (особенно сорбит), влияют на частоту дефекаций и консистенцию каловых масс за счет увеличения водной составляющей. Недостаточное употребление пищевых волокон в ежедневном рационе — фактор риска возникновения запора диеты, обогащенной фруктами, растительными волокнами или ржаным хлебом [25, 32].

Из питания рекомендуется исключить продукты, задерживающие опорожнение кишечника. Не рекомендуются пища-размазня, пюреобразная пища, еда на ходу, перекусы. Наоборот, показана рассыпчатая пища, мясо/птица/рыба куском. Обязателен объемный завтрак — для стимуляции гастроцекального рефлекса.

При употреблении в пищу грубой клетчатки необходимо обеспечить достаточное употребление воды. Считается, что оптимальный водный режим для здоровых детей для детей в возрасте до 1 года составляет не менее 100–200 мл воды в сутки в зависимости от возраста и характера вскармливания. С целью «оживления» двигательной функции кишечника детям с запорами показан прием прохладной жидкости натошак (питьевой и минеральной воды, сока, компотов, кваса) для усиления послабляющего эффекта возможно добавление меда, ксилита или сорбита.

При выборе минеральной воды при запорах у детей рекомендуется учитывать характер моторики толстой кишки. При гипомоторной дискинезии толстой кишки вода должна быть холодной (20–25 °C), средней и высокой минерализации («Ессентуки №17», «Баталинская», «Арзни», Donat Mg и др.).

Молоко в чистом виде и в блюдах должно использоваться детьми с запорами ограниченно, так как нередко на фоне употребления этого продукта образуется метеоризм с возникновением или усилением болей в животе. Предпочтение отдается кисломолочным продуктам — кефиру, ацидофилину, наринэ, мацони, простокваше, йогурту и т.п.

Есть данные, свидетельствующие о влиянии пробиотиков на моторику пищеварительного тракта. Однако полученных данных недостаточно для оценки эффективности пробиотиков при функциональных запорах [29].

8.6. Медикаментозная терапия запоров. В отсутствие эффекта от диетотерапии и коррекции поведения их необходимо сочетать с медикаментозной терапией. Лечение при функциональных запорах следует проводить дифференцированно с учетом возраста ребенка и стадии функционального запора: компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной.

8.6.1. Лечение при «каловом завале». Копростаз встречается у 50% детей с функциональным запором. Необходимо устранить копростаз до начала

поддерживающей терапии для усиления эффекта лечения. Для эвакуации из кишки плотных каловых масс могут быть использованы пероральные и ректальные препараты: очистительные клизмы, минеральные масла или микроклизмы с лаурилсульфатом. Рекомендуется применение в течение 3–6 дней (максимум 6 дней) препаратов полиэтиленгликоля в более высоких дозах (1–1,5 г/кг) или клизм. Несмотря на то что применение полиэтиленгликоля чаще ассоциируется с недержанием кала по сравнению с клизмами, ввиду меньшей инвазивности полиэтиленгликоль является препаратом выбора [22]. Ряд пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным течением функционального запора могут нуждаться в госпитализации [26].

8.6.2. Поддерживающая медикаментозная терапия. Цель терапии — регулярный безболезненный стул мягкой консистенции и профилактика повторного формирования «калового завала». Это достигается с помощью слабительных средств.

Терапия первой линии включает назначение препаратов полиэтиленгликоля (с электролитами или без них) в стартовой дозе 0,4 г/кг/сут с последующим подбором дозы в зависимости от ответа на терапию [22]. Препараты лактулозы используются также как терапия первой линии при невозможности приема полиэтиленгликоля детям с рождения. Поддерживающая терапия осмотическими слабительными должна продолжаться не менее 2 мес [22].

При недостаточной эффективности и/или в случае выраженного проктогенного компонента запоров в качестве дополнительной терапевтической опции также могут быть назначены ректальные формы (свечи с глицерином) коротким курсом.

Применение минеральных масел, стимулирующих слабительных рекомендуется как дополнительная терапия или терапия второй линии при неэффективности или недостаточной эффективности предшествующей терапии осмотическими слабительными [22].

Наряду со слабительными средствами, эффективно назначение нормокинетиков (тримебутин), пре- и пробиотиков, а также (у отдельных больных) спазмолитиков и желчегонных средств.

Применение пробиотиков при запорах у детей составляет предмет дискуссии. Исследовано влияние на моторную функцию кишечника у младенцев *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* (BB-12) [22, 25]. В настоящее время экспертами не рекомендуется повседневное использование про- и пребиотиков, значительного изменения питания и массивной лекарственной терапии при запорах у младенцев [23].

Рекомендуется постепенное снижение дозы применяемых препаратов до полной отмены, но не ранее чем через 1 мес после купирования симптомов запора. В этом случае доза осмотических сла-

бительных, таких как лактулоза, сорбитол, полиэтиленгликоль подбирается индивидуально и чаще составляет 1/3–1/2 от терапевтической. Такая схема терапии используется с целью профилактики и оценки рецидивов.

Клинические исследования, указывающие на оптимальную длительность поддерживающей терапии при функциональных запорах у детей, отсутствуют. Согласно международным рекомендациям терапия должна быть прекращена только при дости-

жении удовлетворительных результатов туалетного тренинга [22].

9. Показания к госпитализации:

9.1. Развитие осложнений (кишечное кровотечение, копростаз, энкопрез, хроническая трещина прямой кишки).

9.2. Торпидность к проводимой терапии, ранние рецидивы при отмене терапии.

9.3. Подозрение на органический или симптоматический запор.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 160. [Belmer S.V., Havkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of the digestive system in children. Diagnostic and Treatment Principles (in the Light of Rome IV Criteria). Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 160. (in Russ.)]
2. 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
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2018; 28(3): 63–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shul'pekova Yu.O., Baranskaya E.K., Ohlobystin A.V., Truhmanov A.S. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of biliary dyskinesia. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2018; 28(3): 63–80. (in Russ.)]
4. Santucci N.R., Hyman P.E., Harmon C.M. Biliary Dyskinesia in Children: A Systematic Review *JPGN*. 2017; 64(2): 186–193. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001357
5. Волюнец Г. В., Хавкин А.И. Дисфункции билиарного тракта у детей. *Медицинский оппонент* 2018; 1(3): 59–64. [Volynets G.V., Havkin A.I. Biliary tract dysfunctions in children. *Meditinskij opponent* 2018; 1(3): 59–64. (in Russ.)]
6. Печкуров Д.В., Щербаков П.Л., Каганова Т.И. Синдром диспепсии у детей. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007; 144. [Pechkurov D.V., Shcherbakov P.L., Kaganova T.I. Dyspepsia syndrome in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2007; 144. (in Russ.)]
7. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Румянцев И.В. Болезни билиарного тракта у детей (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение). Учебное пособие. СПб: Коста, 2015; 101. [Privorotskij V.F., Luppova N.E., Rumyantseva I.V. Diseases of the biliary tract in children (etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment). Textbook. SPb: Kosta, 2015; 101. (in Russ.)]
8. Детская гастроэнтерология. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медпресс-информ, 2019; 240–250. [Pediatric gastroenterology. N.P. Shabalov (ed.). Moscow: Medpress-inform, 2019; 240–250. (in Russ.)]
9. Amaral J., Xiao Z.L., Chen Q., Yu P., Biancani P., Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterol* 2001; 120: 506–511. DOI: 10.1053/gast.2001.21190
10. Sharma B.C., Agarwal D.K., Dhiman R.K., Bajjal S.S., Choudhuri G., Saraswat V.A. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterol* 1998; 115: 124–128. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70373-7
11. Pasricha P.J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 140–151. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.274
12. Li C., Zhu Y., Shenoy M., Pai R., Liu L., Pasricha P.J. Anatomical and functional characterization of a duodeno-pancreatic neural reflex that can induce acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G490–G500. DOI: 10.1152/ajpgi.00012.2012
13. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *J Gastroenterol* 2016; 150(6): 1420–1429. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
14. Ruffolo T.A., Sherman S., Lehman G.A., Hawes R.H. Gallbladder ejection fraction and its relationship to sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 289–292. DOI: 10.1007/BF02090199
15. Sood G.K., Bajjal S.S., Lahoti D., Broor S.L. Abnormal gallbladder function in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1387–1390
16. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1801–1812 DOI: 10.2174/0929867043364955.
17. Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1157–1167. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5
18. Akshintala V.S., Hutfless S.M., Colantuoni E., Kim K.J., Khashab M.A., Li T. et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacologic prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1325–1337. DOI: 10.1111/apt.12534
19. Johnson J.J., Garwe T., Katseres N., Tuggle D.W. Preoperative symptom duration predicts success in relieving abdominal pain caused by biliary dyskinesia in a pediatric population. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 796–800. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.047
20. Carney D.E., Kokoska E.R., Grosfeld J.L., Engum S.A., Rouse T.M., West K.M. et al. Predictors of successful outcome after cholecystectomy for biliary dyskinesia. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 813–816. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.02.017
21. Vegunta R.K., Raso M., Pollock J., Misra S., Wallace L.J., Torres A. Jr, Pearl R.H. Biliary dyskinesia: the most common indication for cholecystectomy in children. *Surgery* 2005; 138: 726–733. DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.052
22. Mugie S., Benninga M. A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best practice & research. Clin Gastroenterol* 2011; 25(1): 3–18. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010
23. Loening-Baucke V. Encopresis and soiling. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43(1):279–98. DOI: 10.1016/s0031-3955(05)70406-5

24. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterol* 2006; 130(5): 1480–1491. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061
25. Rao S.S., Ozturk R., Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(7): 1605–1615. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41845.x
26. Huang R., Ho S.Y., Lo W.S., Lam T.H. Physical activity and constipation in Hong Kong adolescents. *Plos One* 2014; 9(2): e901–903. DOI: 10.1371/journal.pone.0090193
27. Robin S.G., Keller C., Zwiener R., Hyman P.E., Nurko S., Saps M. et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr* 2018; 195: 134–139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012
28. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы детской диетологии* 2014; 12(4): 49–65. [Havkin A.I., Fayzullina R.A., Bel'mer S.V., Gorelov A.V., Zaharova I.N., Zvyagin A.A. et al. Diagnostics and management of children with functional constipation (Recommendations of the Society of Pediatric Gastroenterologists). *Voprosy detskoi dietologii* 2014; 12(4): 49–65. (in Russ.)]
29. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I., Falconer J., Gottrand F., Guarino A. et al. Functional gastro intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatrica* 2016; 105(3): 244–252. DOI: 10.1111/apa.13270
30. Хавкин А.И. Коррекция функциональных запоров у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2012; 4(1): 127–130. [Khavkin A.I. Correction of functional constipation in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 4(1): 127–130. (in Russ.)]
31. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol* 2006; 130(5):1519–26. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.065
32. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterol* 2006; 130(5):1527–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063
33. Andrews C.N., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B:16B–21B.

Поступила: 30.04.20

Received on: 2020.04.30

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма

Т.Г. Маланичева¹, Е.В. Агафонова^{1,2}, Н.В. Зиятдинова¹, И.Н. Скидан³

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

²ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия;

³ООО «БИБИКОЛЬ РУС» Московская область, Мытищи, Россия

Influence of Nature of Infant Nutrition on Formation of Body Resistance

T.G. Malanicheva¹, E.V. Agafonova^{1,2}, N.V. Ziatdinova¹, I.N. Skidan³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

³BIBICOL-RUS LLC, Mytishchi, Moscow Region, Russia

Цель исследования: оценка влияния типа адаптированной молочной смеси у детей первого года жизни на формирование резистентности организма.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 105 практически здоровых детей: 35 – на грудном вскармливании (контрольная группа), 70 детей – на искусственном, в том числе 35 получали смеси «НЭННИ с пребиотиками» на основе козьего молока (основная группа), 35 – смеси на основе коровьего молока с про- и пребиотиками (группа сравнения). Оценены частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ), а также число перенесенных пневмоний на первом году жизни ребенка, рассчитан индекс резистентности организма. Лабораторная оценка иммунорезистентности организма ребенка проводилась с использованием метода мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа и метода назальных смывов.

Результаты. Установлено, что среди детей основной группы, не болевших ОРЗ на первом году жизни, было в 2 раза больше, чем в группе сравнения. В целом хорошая резистентность (болели 0–3 раз в год) в основной группе отмечалась у 82,9% детей, тогда как в группе сравнения – только у 60%. Среднее число случаев ОРЗ за год составило в основной группе $2,3 \pm 0,02$, что в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения – $3,6 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), и в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе – $1,8 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Индекс резистентности в среднем составил в основной группе $0,28 \pm 0,02$, тогда как в группе сравнения – $0,36 \pm 0,03$, а в контрольной группе – $0,25 \pm 0,02$. При изучении заболеваемости внебольничной пневмонией у детей в течение первого года жизни выявлено, что в контрольной группе болели 2,8% детей, в основной группе – 5,7% детей, а в группе сравнения – 8,5%. При вскармливании ребенка смесями на основе козьего молока обеспечивается уровень мукозального иммунитета слизистой оболочки носа и ферментных систем интралейкоцитарной микробицидной системы, практически не отличный от уровня иммунитета, достигаемого на грудном вскармливании.

Заключение. Адаптированные смеси «НЭННИ с пребиотиками» могут быть рекомендованы детям, находящимся на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, с целью повышения резистентности организма и снижения заболеваемости ОРЗ и внебольничными пневмониями.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, детская адаптированная смесь, мукозальный иммунитет, острые респираторные заболевания, пневмония.

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Зиятдинова Н.В., Скидан И.Н. Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 145–154. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-145-154

Purpose of the Study: Assessment of the influence of the type of the adapted infant milk formula in infants on the formation of the body resistance.

Children Characteristics and Study Methods. 105 virtually healthy children were examined, as follows: 35 children were breastfed (control group), 70 children were formula fed including 35 children that received *NENNY with prebiotics* formula based on the goat milk (main group), 35 children – formulas based on the cow milk with probiotics and prebiotics (comparison group). The incidence rate of the acute respiratory diseases (ARD) as well as the number of the pneumonia histories in the infants were assessed, and the body resistance index was calculated. The laboratory assessment of the child body immunoresistance was carried out using the method of imprint smears from the nasal mucous membranes and the method of nasal washes.

Results. It was determined that there were 2 times more children of the main group with no history of the acute respiratory diseases when infant than in the comparison group. In general, the good resistance (were sick 0–3 times a year) in the main group was registered in 82.9% of the children, while it was only 60% in the comparison group. The average number of the ARD cases per year was 2.3 ± 0.02 in the main group, which is 1.5 times less than in the comparison group – 3.6 ± 0.04 ($p < 0.05$), and in 1, 3 times more than that in the control group – 1.8 ± 0.03 ($p < 0.05$). In average, the resistance index was 0.28 ± 0.02 in the main group, while it was 0.36 ± 0.03 in the comparison group, and 0.25 ± 0.02 in the control group. When studying the incidence rate of the community-acquired pneumonia in the infants, it was revealed that 2.8% of them were ill in the control group, 5.7% of them in the main group, and 8.5% in the comparison group. When feeding the child with formulas based on the goat's milk, the level of mucosal immunity of the nasal mucosa and enzyme systems of the intraleukocyte microbicidal system is assured, which is virtually indistinguishable from the level of immunity achieved with breastfeeding.

Conclusion. Adapted *NENNY with prebiotics* formulas can be recommended for children who are formula fed when infant in order to increase the body's resistance and to reduce the incidence rate of the acute respiratory diseases and community-acquired pneumonia.

Key words: children, breastfeeding, infant formula, mucosal immunity, acute respiratory diseases, pneumonia.

For citation: Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Ziatdinova N.V., Skidan I.N. Influence of Nature of Infant Nutrition on Formation of Body Resistance. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 145–154 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-145-154

Общеизвестно, что на развитие иммунной системы человека большое влияние оказывает питание в начальный период жизни. На основании лабораторных и клинических исследований формировалось представление об отдельных пищевых веществах, так называемых иммунонутриентах, которые играют определенную роль в развитии и становлении иммунных функций. Так, довольно хорошо изучена роль железа, цинка, селена, витаминов А, Е, С, некоторых аминокислот (включая глютамин и аргинин), нуклеотидов, пре- и пробиотиков, полиненасыщенных жирных кислот в регулировании или нормализации работы иммунной системы [1–3]. Для обеспечения всех необходимых положительных влияний на иммунную систему и повышения устойчивости организма к инфекциям следует поддерживать статус иммунонутриентов в организме человека на должном уровне в любом возрасте. Адекватное поступление иммунонутриентов с пищей особенно важно для детей первого года жизни в связи с морфофункциональной незрелостью пищеварительного тракта и обменных процессов, активной колонизацией и формированием микробиоты кишечника, а также несформированным приобретенным иммунитетом и механизмами защиты от инфекций.

Основой рационального питания на первом году жизни служит грудное молоко, которое обеспечивает гармоничный рост и развитие ребенка. Компоненты грудного молока, в том числе персонализированные микробные и иммунные, действуя на различных уровнях либо в составе сложных биологических систем, либо индивидуально, регулируют морфогенез, определяют характер метаболического программирования и функционирования мукозального иммунитета (иммунитета барьерных тканей) в организме ребенка. Грудное вскармливание — один из самых эффективных способов, обеспечивающих выживание и здоровье ребенка, как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективах [4].

Очень важно сохранить естественное вскармливание в связи с тем, что дети, получающие груд-

ное молоко, более защищены от инфекционных заболеваний по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании [5]. К наиболее изученным компонентам, входящим в состав молока, переходного или зрелого грудного молока, обладающим иммунобиологической активностью, относят иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, полиамины, олигосахариды, лизоцим, лактоферрин (и другие гликопротеины), а также антимикробные пептиды, полиненасыщенные жирные кислоты, β -пальмитиновую жирную кислоту, компоненты мембран жировых глобул молока, отдельные витамины, микро- и макроэлементы, некоторые штаммы бактерий грудного молока. Различного рода эффекты влияют на иммунитет в целом и на его автономную подсистему — мукозальную иммунную систему, в частности посредством регуляции функций желудочно-кишечного тракта и эпигенетического воздействия [6–10]. Исходя из этого, в случае искусственного вскармливания уделяют особое внимание выбору молочной смеси, имея в виду гарантии содержания обязательных иммунонутриентов, которые способствуют нормальному созреванию желудочно-кишечного тракта и иммунной системы, формированию резистентности детского организма к неблагоприятным факторам.

Примером таких смесей служат адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2 с пребиотиками для здоровых детей. Уникальная бережная технология переработки и адаптации цельного козьего молока обеспечивает сохранение в смесях широкого спектра нативных биологически активных компонентов, действие которых ассоциируется с развитием и становлением иммунных функций. Казеиндоминирующая смесь, содержащая 1,5 г на 100 мл белка козьего молока, позволяет обеспечить физиологическую потребность в пластическом субстрате у доношенных здоровых новорожденных и способствует формированию мягкого творожистого сгустка, что повышает усвоение белка, минералов и других нутриентов. Важная особенность состава смесей НЭННИ — сохранение натурального молочного жира с добавленными растительными маслами (50:50). Кроме того, в смеси НЭННИ 1 и 2 добавлен пребиотический комплекс «Orafti® Synergy1» как стандарт пребиотика, имитирующего действие олигосахаридов грудного молока [11].

Наиболее распространены на рынке молочные смеси, адаптированные молочные смеси на основе коровьего молока, также содержащие иммунонутриенты. Сравнение этих двух классов молочных смесей проводится перманентно и на уровне привычной клинической практики, и на уровне доказательной медицины. Малочисленность и заметная неполнота опубликованных сведений относительно влияния молочных смесей на противомикробную резистентность у детей первого года жизни побудили авторов представить настоящую работу.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-7027-0319

e-mail: tgmal@mail.ru

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. клинико-диагностической лабораторией Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, ORCID ID: 0000-0002-4411-8786

Зиятдинова Нелли Валентиновна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-4296-1198

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Скидан Игорь Николаевич — к.м.н., рук. научного отдела компании ООО «БИБИКОЛЬ РУС», ORCID: 0000-0002-5454-1529

141006 Московская область, Мытищи, Олимпийский пр-т, вл. 29, стр. 2

Цель исследования: оценка влияния типа адаптированной молочной смеси с пребиотиком у детей первого года жизни на формирование противомикробной резистентности организма.

Характеристика детей и методы исследования

В одноцентровое проспективное открытое сравнительное неконтролируемое клиническое исследование были включены 105 здоровых детей в возрасте от 0 до 12 мес. Исследование проводилось на основании разрешения локального этического комитета КГМУ, протокол №14 от 09.03.2017 г. От родителей всех пациентов было получено информированное согласие на участие. Исследование выполнялось на базе ДРКБ РТ, а также клинико-диагностической лаборатории ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора в период с 2017 по 2020 г.

Для оценки влияния характера вскармливания на формирование резистентности организма дети были разделены на 3 группы. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых, находящихся в течение первого года жизни на грудном вскармливании. Остальные 70 детей, получающих искусственное вскармливание в связи с отсутствием грудного молока у матери, были разделены на 2 равные группы по 35 человек. Дети основной группы ($n=35$) получали с 1-го по 5-й месяц жизни адаптированную смесь на основе цельного козьего молока НЭННИ 1 с пребиотиками, а с 6-го месяца — НЭННИ 2 с пребиотиками. Адаптированные смеси НЭННИ производятся на заводе Dairy Goat Co-operative Ltd в Новой Зеландии. Завод-изготовитель использует оригинальную технологию, включающую тепловую обработку козьего молока с нативным соотношением основных групп молочных белков (20% — сывороточные белки и 80% — казеины). В готовой к применению смеси количество белка составляет 1,5 г на 100 мл. Состав липидного компонента: нативный жир козьего молока из цельного молока (~50%), смесь растительных масел (подсолнечное, каноловое, кокосовое, высокоолеиновое подсолнечное), инкапсулированный жир морских рыб — источник докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислоты, инкапсулированное масло *Mortierella alpine* — источник арахидоновой кислоты. В смеси НЭННИ 1 и 2 добавлен растительный пребиотик Orafiti® Synergy1 — субстанция, представляющая собой коммерческую комбинацию β 2→1-фруктанов, короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и длинноцепочечного инулина в соотношении 50:50.

Дети группы сравнения ($n=35$) вскармливались адаптированной молочной смесью на основе цельного белка коровьего молока: формула 1 в первом полугодии жизни и формула 2 — во втором полугодии. Изменение процентного соотношения сывороточного белка к казеину в условиях адаптации и доведение его формального значения, сопоставимого с таковым в грудном молоке (~60% — сывороточные

белки и ~40% — казеины), отсутствие молочного жира или минимальное его содержание (не более 20%) в жировой части, наличие пребиотиков из групп галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов или содержание бифидобактерий служат основными отличительными особенностями формул, которые получали дети группы сравнения.

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, получали смеси в полном суточном объеме. Все необходимые по возрасту продукты прикорма дети получили в установленные сроки согласно «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019 г.).

Критерии включения детей в исследование:

- 1) практически здоровые доношенные дети обо-го пола от 0 до 12 мес жизни, на естественном или искусственном вскармливании;
- 2) отсутствие у детей аллергических заболеваний;
- 3) согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения детей из исследования:

- 1) первичные иммунодефициты;
- 2) наличие подтвержденной органической патологии, генных и хромосомных заболеваний;
- 3) внутриутробная инфекция;
- 4) пищевая аллергия;
- 5) несоблюдение родителями правил участия в исследовании.

При желании родителей прекратить участие в исследовании или в случае несоблюдения ими правил участия, а также в случае перехода на другую смесь дети исключались из исследования.

Обследование детей проводили с помощью стандартных клинических методов, включая оценку частоты развития острых респираторных заболеваний (ОРЗ), а также анализ числа перенесенных пневмоний на первом году жизни и расчет индекса резистентности организма. Индекс резистентности рассчитывали на первом году на основании отношения числа перенесенных ребенком ОРЗ к числу месяцев. Часто болеющий ребенок — пациент с индексом резистентности 0,33 и более [12]. Общий осмотр детей проводился 1 раз в месяц.

Специальные методы исследования. Лабораторную оценку иммунорезистентности организма ребенка проводили с использованием ряда параметров мукозального иммунитета — применяли метод мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа (риноцитограмма) и метод назальных смывов. В мазке-отпечатке определяли количественное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и эпителиальных клеток. Оценивали деструктивные изменения в клеточных популяциях нейтрофилов с выделением четырех классов деструкции: 0, 1, 2, 3, 4 с учетом состояния цитоплазмы и ядра клетки. При этом за n_0 принимали клетки без признаков деструкции цитоплазмы клетки и ядра клетки, n_1 — клетки с мини-

мальной деструкцией цитоплазмы и нормальной структурой ядра, n_2 — нейтрофилы со значительной деструкцией цитоплазмы и минимальным повреждением ядра, n_3 — клетки с полной деструкцией цитоплазмы и значительными признаками деструкции ядра, n_4 — нейтрофилы с полной деструкцией и распадом цитоплазмы и ядра [13, 14].

Был проведен расчет индекса деструкции клетки (ИДК), среднего показателя деструкции (СПД), индекса цитолиза клетки (ИЦК):

$$\text{ИДК} = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}{100},$$

$$\text{СПД} = \frac{1 \cdot n_1 + 2 \cdot n_2 + 3 \cdot n_3 + 4 \cdot n_4}{100},$$

$$\text{ИЦК} = \frac{n_4}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 — номера классов деструкции, n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 — количество клеток соответствующего класса.

Интегральные показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов, находящихся в назальном смыве, исследовали на классической модели с использованием микробной взвеси *Staphylococcus aureus* (лабораторный штамм в изотонической растворе натрия хлорида в концентрации $2 \cdot 10^6$ клеток/мл). Оценивали фагоцитарный индекс (ФИ) — процент активных лейкоцитов, захвативших микробы, и фагоцитарное число (ФЧ) — среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови [15].

Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили с использованием НСТ*-теста. В исследовании определяли способность нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса [16, 17].

Интралейкоцитарную микробицидную систему нейтрофильных гранулоцитов оценивали по уровням миелопероксидазы, кислой фосфатазы и катионных белков. Использовали спектрофотометрический метод определения активности ферментов [18].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10 («StatSoft», США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проводили расчет среднего арифметического (M) и средних ошибок средней арифметической (m). Сравнение двух независимых выборок выполняли с помощью t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения критериев, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Число перенесенных ОРЗ на первом году жизни у детей в зависимости от характера вскармливания представлено в табл. 1. Анализ результатов показал, что не болевших ОРЗ на первом году жизни среди

детей основной группы, получавших адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2 с пребиотиками, было в 2 раза больше, чем в группе сравнения. В целом высокая противoinфекционная резистентность (болели 0–3 раза в год) в основной группе отмечалась у 82,9%** детей, тогда как в группе сравнения — только у 60%. Недостаточную противoinфекционную резистентность (болели ОРЗ 4–5 раз в год) дети из группы сравнения имели в 2,5 раза чаще, чем в основной группе ($p < 0,05$; см. табл. 1). Низкая противoinфекционной резистентность (болели 6–7 раз в год) у детей основной группы встречалась в 2 раза реже, чем у групп сравнения.

Считаем необходимым особо отметить, что число ОРЗ, перенесенных на первом году жизни у детей, получавших адаптированные формулы НЭННИ на основе козьего молока, практически не отличалось от этого показателя в группе детей, находившихся на грудном вскармливании. Частота развития ОРЗ у детей, находившихся на адаптированных смесях на основе коровьего молока, была очевидно выше. Так, среднее число ОРЗ за год составило в основной группе $2,3 \pm 0,02$, что в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения — $3,6 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), и в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе $1,8 \pm 0,03$ ($p < 0,05$; см. рисунок). Индекс резистентности в среднем составил в основной группе $0,28 \pm 0,02$, тогда как в группе сравнения — $0,36 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), а в контрольной группе $0,25 \pm 0,02$.

При изучении заболеваемости внебольничной пневмонией в сравниваемых группах выявлено, что в основной группе на первом году жизни болели 5,7% детей, в группе сравнения — 8,5%, а в контрольной группе — 2,8% детей. Полученные данные можно считать доказательством того, что дети, получающие адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2, приобретают более высокую противoinфекционную резистентность организма, что проявляется меньшей заболеваемостью ОРЗ и пневмонией на первом году жизни, чем у детей, получающих адаптированные формулы на основе коровьего молока.

Таблица 1. Число перенесенных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на первом году жизни у детей в зависимости от характера вскармливания

Table 1. The number of acute respiratory diseases (ARI) suffered in the first year of life in infants depending on the type of feeding

Заболеваемость ОРЗ, %	ОГ, n=35	ГС, n=35	КГ, n=35
Не болели	28,6	14,3	31,4
Болели 1–3 раза	54,3	45,7	57,1
Болели 4–5 раз	11,4	28,6	8,6
Болели 6–7 раз	5,7	11,4	2,9

Примечание. ОГ — основная группа (формулы на козьем молоке); ГС — группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ — контрольная группа (грудное вскармливание).

*Нитросиний тетразолий.

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

Подтверждение этого положения мы нашли в результатах исследования мукозального иммунитета у детей в сравниваемых группах. При изучении риноцитограмм слизистой оболочки существенной возможностью не только определить состав и количество клеточных элементов в материале, но и оценить их состояние (наличие деструкции или некротических изменений).

Результаты описания клеточных элементов назального секрета у детей на фоне разных видов вскармливания представлены в табл. 2. Клеточный состав риноцитограмм у детей, получающих адаптированные смеси НЭННН, и у находившихся на грудном вскармливании практически не различался по количеству нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиальных клеток. В то же время в группе детей, получавших смеси на основе коровьего молока, нами зарегистрировано статистически значимое повышение содержания эозинофилов в назальном секрете ($4,8 \pm 0,3\%$; $p < 0,05$) и уменьшение содержания эпителиальных клеток ($31,4 \pm 4,3\%$; $p < 0,05$). Изолированно от других параметров подобные изменения сложно трактовать. Безусловно, увеличение количества эозинофилов не достигает критического порога в 10%, указывающего на развитие аллергического процесса в организме ребенка [19], но настораживает и может быть предметом дальнейших исследований.

Изучение цитоморфологического профиля нейтрофилов показало (табл. 3), что меньше всего клеток с признаками выраженной деструкции регистрировалось в группе контроля ($n_3 - 1,6 \pm 0,1\%$; $n_4 - 1,1 \pm 0,1\%$).

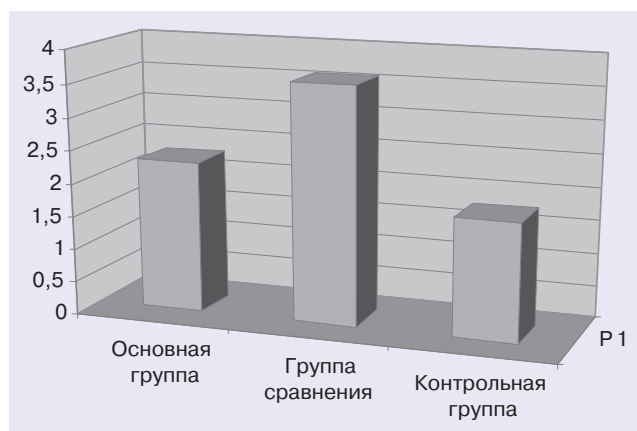


Рисунок. Среднее число острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за первый год жизни в сравниваемых группах.

Основная группа – формулы на козьем молоке; группа сравнения – формулы на коровьем молоке; контрольная группа – грудное вскармливание.

Figur. Average number of acute respiratory diseases in the first year in the groups compared.

Main group (goat milk formulae), comparison group (cow milk formulae), control group (breastfed).

В этой же группе максимально низкими были интегральные показатели процесса деструкции (ИДК, СПД, ИЦК). В основной группе детей, получавших смеси на основе козьего молока, содержание субпопуляций нейтрофилов с выраженными признаками деструкции регистрировалось практически на уровне группы контроля ($p > 0,05$). Статистически значимых различий по показателям, характеризующим деструктивные клеточные процессы в группе

Таблица 2. Показатели риноцитограмм у детей раннего возраста на фоне различных видов вскармливания, $n=105$

Table 2. Indicators of rhinocytograms in infants with different types of feeding, $n=105$

Группа детей	Показатель риноцитограммы, % ($M \pm m$)			
	нейтрофилы	лимфоциты	эозинофилы	эпителиальные клетки
КГ	$52,7 \pm 6,9$	$6,6 \pm 3,9$	$2,0 \pm 0,1$	$38,7 \pm 3,7$
ОГ	$55,6 \pm 6,9$	$5,8 \pm 2,7$	$2,3 \pm 0,3$	$36,3 \pm 4,1$
ГС	$56,9 \pm 7,7$	$6,9 \pm 3,1$	$4,8 \pm 0,3^*$	$31,4 \pm 4,3^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание).

Таблица 3. Цитоморфологическая характеристика нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей раннего возраста, $n=105$

Table 3. Cytomorphological characteristics of neutrophils against the background of various types of feeding in infants, $n=105$

Группа детей	Класс деструкции, % ($M \pm m$)					ИДК	СПД	ИЦК
	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4			
КГ	$76,7 \pm 6,9$	$11,0 \pm 3,9$	$9,6 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,002$
ОГ	$70,6 \pm 6,9$	$16,3 \pm 2,7$	$9,2 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,02$
ГС	$60,9 \pm 7,7^*$	$21,4 \pm 3,1$	$10,4 \pm 1,9$	$4,5 \pm 1,3^*$	$2,8 \pm 0,3^*$	$0,4 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,02$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание); ИДК – индекс деструкции клетки; СПД – средний показатель деструкции; ИЦК – индекс цитолиза клетки.

детей, получавших смеси на основе козьего молока, по сравнению с группой контроля не выявлено, как и по показателям ИДК, СПД, ИЦК. Однако в группе детей, получавших смеси на основе коровьего молока, при цитоморфологическом анализе нами обнаружено достоверно сниженное количество нейтрофилов без признаков деструкции и достоверное увеличение субпопуляций нейтрофилов со значительными признаками деструкции; так, содержание n_3 было выше в 4,1 ($p<0,05$), n_4 – в 2,5 ($p<0,05$), ИДК – в 2, СПК – в 1,3 ($p<0,05$) раза, а ИЦК – в 6 раз ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля.

Принято считать, что фоновое состояние микробицидности нейтрофилов, иммигрирующих в секреты, их функциональный потенциал в существенной степени определяют состояние местной резистентности и исход бактериальных процессов, а потому могут представлять ценность в контексте нашего исследования. В табл. 4 отражены результаты исследования внутриклеточной кислородзависимой биоцидности нейтрофилов при спонтанной и индуцированной активации у детей раннего возраста на фоне различных видов вскармливания.

Как видно, максимально высокая спонтанная и индуцированная активация нейтрофилов назального секрета выявлена у детей, получавших грудное вскармливание ($8,9\pm0,7$ и $50,9\pm4,0$ соответственно). В основной группе детей, получавших смеси на основе козьего молока, биоцидность нейтрофилов была сопоставимой с группой контроля – спонтанная активация составила $9,91\pm5,23\%$ ($p>0,05$), индуцированная биоцидность, характеризующая резервный потенциал клетки и способность к завершённому

фагоцитозу, составила $48,9\pm6,0$ ($p>0,05$). Это контрастирует с результатами в группе детей, получавших смеси на основе коровьего молока: в этой группе и спонтанная биоцидность нейтрофилов, и резервный потенциал клетки, а также способность к завершённому фагоцитозу были существенно ниже, чем в группе контроля.

Важной составляющей иммунобиологической резистентности является уровень внутриклеточной биоцидности, определяемой состоянием ферментных систем, преформированных в гранулах нейтрофилов. В своей работе мы оценивали уровень биоцидности по уровню активности важнейших ферментов клеточных гранул – миелопероксидазы, кислой фосфатазы, катионных белков (табл. 5). Как следует из приведенных данных, максимальные уровни всех ферментных систем регистрировались у детей, получавших грудное молоко. Важно, что активность ферментных систем, определенная у детей, получавших смеси на основе козьего молока, не отличалась от данных у детей, получавших грудное молоко (для всех ферментов $p>0,05$). На этом фоне низкий уровень биоцидности зафиксирован нами для нейтрофилов у детей, получавших смеси на основе коровьего молока. Статистически значимым было снижение активности ферментов в клеточных гранулах нейтрофилов для миелопероксидазы, кислой фосфатазы и катионных белков.

Таким образом, если грудное вскармливание дает оптимальные результаты в отношении систем местной противoinфекционной резистентности организма младенца, то приближение даже в ограниченной степени к этому состоянию при искусственном вскармливании можно считать чрезвычайно пози-

Таблица 4. Микробицидная и фагоцитарная активность нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей, $n=105$
Table 4. Microbicidal and phagocytic activity of neutrophils against the background of various types of feeding of infants, $n=105$

Группа детей	Показатель микробицидной и фагоцитарной активности ($M\pm m$)			
	ФИ	ФЧ	НСТ спонт., %	НСТ стим., %
КГ	$35,8\pm0,3$	$3,9\pm0,2$	$8,9\pm0,7$	$50,9\pm4,0$
ОГ	$38,7\pm0,4$	$3,7\pm0,2$	$9,9\pm0,9$	$48,9\pm4,9$
ГС	$28,7\pm0,2^*$	$2,6\pm0,3^*$	$6,9\pm0,5^*$	$28,21\pm3,2^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p<0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание); ФИ – фагоцитарный индекс; ФЧ – фагоцитарное число; НСТ – фагоцитарная активность; тест с нитросиним тетразолием.

Таблица 5. Интралейкоцитарная микробицидная система нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей, $n=105$
Table 5. Intraleukocyte microbicidal system of neutrophils against the background of various types of feeding of infants, $n=105$

Группа детей	Показатель интралейкоцитарной микробицидной системы нейтрофилов ОД/10 ³ ($M\pm m$)		
	миелопероксидаза	кислая фосфатаза	катионные белки
КГ	$0,41\pm0,05$	$0,37\pm0,06$	$0,17\pm0,012$
ОГ	$0,39\pm0,04$	$0,32\pm0,03$	$0,16\pm0,011$
ГС	$0,29\pm0,06^*$	$0,21\pm0,06^*$	$0,12\pm0,012^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой контроля ($p<0,05$). ОГ – основная группа (формулы на козьем молоке); ГС – группа сравнения (формулы на коровьем молоке); КГ – контрольная группа (грудное вскармливание); ОД/10³ – оптический диагностический коэффициент (функциональная активность в перерасчете на одну клетку).

тивным результатом. В условиях исследования нам удалось доказать, что при вскармливании ребенка в первый год жизни смесями на основе козьего молока обеспечивается уровень мукозального иммунитета слизистой оболочки носа и ферментных систем интралейкоцитарной микробицидной системы, практически неотличимый от уровня иммунитета, достигаемого на грудном вскармливании. Это позволяет нам утверждать, что вскармливание детей адаптированными смесями на основе цельного козьего молока, как и вскармливание грудным молоком, формирует оптимальную иммунобиологическую реактивность и противоинфекционную защиту, связанную с параметрами мукозального иммунитета.

В целом полученные нами данные, безусловно, подтверждают общепринятое положение о том, что характер вскармливания на первом году жизни оказывает влияние на формирование резистентности организма. Естественным представляется зафиксированный в настоящей работе факт, что лучшие результаты отмечались в случае грудного вскармливания — у 88,5% детей отмечалась хорошая резистентность организма, проявлявшаяся в минимальной заболеваемости ОРЗ и пневмонией. У детей основной исследуемой группы, получавших адаптированные формулы НЭННИ 1 и НЭННИ 2 с пребиотиками, показатели резистентности были максимально приближены к показателям резистентности детей, вскармливаемых грудным молоком.

Кроме того, отдельный интерес представляют зафиксированные нами различия в показателях резистентности между группами детей, вскармливаемых детскими смесями на основе козьего молока (НЭННИ) и детскими смесями на основе коровьего молока. Среднее количество ОРЗ и пневмоний на первом году жизни в основной группе детей было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Адаптированные детские молочные смеси на основе коровьего молока, очевидно, уступают адаптированным детским молочным смесям на основе козьего молока по влиянию на противоинфекционную резистентность.

Поскольку адаптация детских смесей выражается в максимально возможном приближении состава заменителей к грудному молоку, то принципиальные отличия между сравниваемыми в данной работе молочными смесями заключаются только в молочной основе и технологии их изготовления. Для смесей в основной группе — это новозеландское цельное козье молоко, для смесей в группе сравнения — коровье молоко. Благодаря особой технологии сушки козьего молока без разделения его на отдельные фракции, в смесях НЭННИ удастся сохранить основные питательные и функциональные компоненты натурального козьего молока. Напротив, стандартное промышленное производство смесей из коровьего молока предполагает многоступенчатые циклы нагрева и разделение молока на фракции. При такой

технологии в большей степени разрушаются молочные структуры, изменяется природное соотношение белковых фракций, теряются физические, химические и биологические природные свойства молока и может образовываться большое количество нежелательных новых химических соединений, включая гликированные белки — так называемые продукты реакции Майяра [20]. Предполагаем, что причиной большей эффективности молочных смесей на основе козьего молока в поддержании противоинфекционной иммунной резистентности ребенка первого года жизни, по сравнению со смесями на основе коровьего молока, служит большая степень приближенности козьего молока, в отличие от коровьего, к грудному по потенциалу регулирующего влияния на желудочно-кишечный тракт и эпигенетического воздействия. Выдвигая это предположение, мы ориентировались на ранее опубликованные работы, доказывающие более высокий иммунонутриентный потенциал козьего молока по сравнению с коровьим. При этом исходили из общепринятого мнения, что козье молоко служит богатым источником биологически активных соединений (в том числе нативных нуклеотидов и олигосахаридов), пептидов, конъюгированной линолевой кислоты, среднецепочечных жирных кислот, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, полифенолов, минералов, которые способны модулировать желудочно-кишечный тракт и иммунную систему, тем самым оказывая важное влияние на здоровье ребенка. Так, недавно обнаружено, что N-связанные олигосахариды (N-гликаны), полученные из молока, обладают антипатогенными свойствами. Сравнение антимикробной активности N-связанных гликанов и свободных олигосахаридов из грудного, коровьего и козьего молока в отношении золотистого стафилококка определило снижение активности в следующем порядке: грудное молоко > козье молоко > коровье молоко. В целом предполагают, что значительная бактерицидная/бактериостатическая активность N-связанных гликанов козьего молока имеет большой потенциал в качестве нового заменителя антибиотиков [21]. Продemonстрировано, что олигосахариды козьего молока способны увеличивать прикрепление *Bifidobacterium longum subsp. infantis* к клеткам кишечника *in vitro* и предотвращают прикрепление высокоинвазивного штамма *Campylobacter jejuni* к кишечным клеткам [22].

В недавно опубликованном исследовании показано, что олигосахариды, содержащиеся в детских смесях на основе цельного козьего молока, обеспечивают выраженный пребиотический и противоинфекционный эффект, сходный с таковым грудного молока [23]. В частности, определено 14 олигосахаридов в молочной смеси на основе цельного козьего молока, преимущественно сialiлированных и фукозилированных. При этом 5 олигосахаридов были структурно аналогичны тем, которые обнаруживаются в грудном молоке. Идентифицированные

натуральные олигосахариды цельного козьего молока улучшали рост и активность бифидобактерий и лактобацилл и снижали адгезию *E. coli* NCTC 10418 и *S. typhimurium* к клеткам Сасо-2.

Кроме того, ввиду огромной роли кишечной микробиоты в формировании противоинфекционной резистентности и иммунитета, приобретают особый смысл результаты сравнения микробиома кишечника младенцев при вскармливании смесями на основе козьего или коровьего молока и грудного молока. Так, анализ бета-разнообразия при вскармливании микробиоты показал, что большая схожесть результатов достигается при сравнении грудное молоко/козье молоко, чем при сравнении грудное молоко/коровье молоко [24].

Другим типом веществ, содержащихся в козьем молоке, которые способны регулировать метаболизм и воспаление, являются жирные кислоты. Потребление определенных мононенасыщенных или полиненасыщенных жирных кислот может положительно влиять на метаболизм, способствуя контролю артериального давления, адекватной коагуляции, усилению функции эндотелия и предупреждению инсулинорезистентности, благотворно влияя на профилактику и лечение метаболического синдрома [25]. Недавние сравнительные исследования показали, что козье молоко может быть очень хорошим источником энергии из-за высокого содержания биологически активных жирных компонентов (цис-полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота) и изофлавонов, по характеристикам более близким к грудному молоку, чем к коровьему [26].

Текущие исследования показывают, что грудное молоко содержит множество биологически активных веществ, включая нуклеотиды, олигосахариды, компоненты мембран жировых глобул молока, витамины, минералы и др. Эти компоненты укрепляют иммунную систему грудного ребенка, оказывая прямое действие, увеличивая разнообразие кишечной микробиоты и нейтрализуя патогены, а также опосредованное действие, создавая условия для повышения и укрепления иммунитета. В последние десятилетия нуклеотиды остаются предметом пристального внимания исследователей. Эти молекулы служат универсальным источником энергии, а также важными регуляторами обмена веществ, участвуют в процессах созревания желудочно-кишечного тракта, иммунной системы и формирования иммунного ответа, расщеплении «больших» молекул. Поступая в организм новорожденных в составе молока, нуклеотиды принимают участие в синтезе фосфолипидов, модификации микрофлоры, репарации повреждений эпителия кишечника, а также участвуют в Т-клеточном иммунном ответе [27–29]. Следует также подчеркнуть, что профиль фракции небелкового азота козьего молока, в отличие от коровьего, имеет ряд составляющих, таких как нуклеотиды, в концентрациях, приближающихся к таковым в грудном молоке [30].

Жировая часть грудного молока, в основном представленная в виде жировых глобул, считается одной из наиболее значимых и интересных, с хорошо описанной пластической и регуляторной функциями. В липидную фракцию грудного молока входят эссенциальные нутриенты, необходимые для оптимального питания и здоровья ребенка. На примере сохранения в детских смесях молочного жира рассматривается возможность их приближения к составу грудного молока, в том числе по ряду иммунонутриентов.

Особое внимание в последние десятилетия уделяется результатам, демонстрирующим биологическую активность соединений, входящих в состав мембран жировых глобул грудного молока — белково-липидного комплекса, окружающего ядро каждой глобулы молока. Полагают, что компоненты этих мембран обеспечивают определенные преимущества и защиту младенцев, улучшая их соматические показатели здоровья [31–34]. Показано, что мембраны жировых глобул грудного молока взаимодействуют с микроорганизмами, населяющими кишечник, поддерживая в нем оптимальное количество полезной микрофлоры [35, 36]. Воздействие на фекальный микробиом детской молочной смеси на основе коровьего молока, содержащей добавленные мембраны жировых глобул молока, было умеренным, при этом фекальный метаболом характеризовался значительным снижением ряда метаболитов по сравнению с метаболомом младенцев, получавших стандартные смеси без указанных мембран [37]. Детские смеси с мембранами жировых глобул молока также влияли на микробиом полости рта новорожденных [38]. Авторы исследования сделали вывод, что у новорожденных, получавших такого рода смеси, состав молочнокислых бактерий в ротовой полости был сопоставим с таковым у детей контрольной группы, получавших грудное молоко. В другом исследовании продемонстрировано, что в случае применения молочной смеси с мембранами жировых глобул молока, в отличие от смеси без таковых, наблюдалось значительное снижение частоты развития острого среднего отита в течение первого года жизни [39]. Антипатогенные эффекты указанных мембран объясняют либо прямой их бактерицидной активностью, либо опосредованной через вмешательство в адгезию потенциально патогенных бактерий к эпителию (эффект приманки). Это предотвращает доступ патогенов в организм и инициирование негативных каскадов, приводящих к диарее и воспалению. В целом можно утверждать, что к настоящему времени накоплен богатый опыт по изучению применения мембран жировых глобул молока или их отдельных компонентов с целью снижения распространения инфекционных заболеваний, вызываемых *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* и ротавирусами [40].

В силу особенностей технологии производства большинства стандартных детских адаптированных смесей как на коровьем, так и на козьем молоке

молочный жир и соответственно мембраны жировых глобул молока удаляются из молочного сырья в процессе приготовления. Процесс производства смесей НЭННИ на основе цельного козьего молока позволяет сохранять молочный жир, а значит, и указанные мембраны в готовом продукте. Именно сочетание натурального молочного жира и растительных масел в смесях НЭННИ предопределяет возможность использования их с максимальной эффективностью при вскармливании новорожденных.

Таким образом, регулирующее влияние на желудочно-кишечный тракт и эпигенетическое влияние иммунонутриентов при использовании молочных смесей

на основе козьего молока в условиях нашего наблюдения реализуется в повышении противоинфекционной резистентности организма младенцев почти до уровня резистентности, обеспечиваемого грудным молоком, и превышающего уровень, достигаемый при использовании смесей на основе коровьего молока. Исходя из изложенного адаптированные формулы НЭННИ 1 и 2 с пребиотиками, содержащие нативные и добавленные иммунонутриенты, могут быть рекомендованы детям, находящимся на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, с целью повышению резистентности организма и снижения заболеваемости ОРЗ и внебольничными пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Levy J. Immunonutrition: the pediatric experience. *Nutrition* 1998; 14(7–8): 641–647. DOI: 10.1016/s0899-9007(98)00007-0
2. Нетребенко О.К., Шеплягина Л.А. Иммунонутриенты в питании детей. *Педиатрия* 2006; 85(2): 61–67. [Netrebenco O.K., Sheplyagina L.A. Immunonutrients in children's nutrition. *Pediatrics* 2006; 85(2): 61–67. (in Russ.)]
3. Киселева Е.С. Иммунонутриенты в детском питании с позиций доказательной медицины. *Педиатрическая фармакология* 2008; 5(4): 104–111. [Kiseleva E.S. Immunonutrients in baby food from the standpoint of evidence-based medicine. *Pediatricheeskaya farmakologiya* 2008; 5(4):104–111. (in Russ.)]
4. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J. et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017): 475–490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
5. Lyons K.E., Ryan C.A., Dempsey E.M., Ross R.P., Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients* 2020; 12(4): 1039. DOI: 10.3390/nu12041039
6. Indrio F., Martini S., Francavilla R., Corvaglia L., Cristofori F., Mastrolia S.A. et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Front Pediatr* 2017; 5: 178. DOI: 10.3389/fped.2017.00178
7. Havlicekova Z., Jesenak M., Banovcin P., Kuchta M. Beta-palmitate – a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J* 2016; 15: 28. DOI: 10.1186/s12937-016-0145-1
8. Yao M., Lien E.L., Capeding M.R., Fitzgerald M., Ramanujam K., Yuhas R. et al. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(4): 440–448. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000443
9. Yaron S., Shachar D., Abrams L., Riskin A., Bader D., Litmanovitz I. et al. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(4): 376–381. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2
10. Lee H., Padhi E., Hasegawa Y., Larke J., Parenti M., Wang A. et al. Compositional dynamics of the milk fat globule and its role in infant development. *Front Pediatr* 2018; 6: 313. DOI: 10.3389/fped.2018.00313
11. Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(3): 37–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-37-50. [Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V. Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(3): 37–50. (in Russ.)]
12. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Изд-во Саратовского медуниверситета, 1986; 184. [Albitskiy V.Yu., Baranov A.A. Children who are often ill. Clinical and social aspects. Ways of recovery. Saratov: Izd-vo Saratovskogo meduniversiteta, 1986; 184. (in Russ.)]
13. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. *Практическая медицина* 2016; 7: 68–73. [Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Features of mucosal immunity in preschool children with community-acquired pneumonia, occurring against a background of recurrent respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7: 68–73. (in Russ.)]
14. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского университета, 1993; 276. [Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta, 1993; 276. (in Russ.)]
15. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики. Краснодар, 2017; 51. [Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of neutrophilic granulocytes in health and disease. Methodical recommendations for immunologists-allergists, doctors and biologists of clinical laboratory diagnostics. Krasnodar, 2017; 51. (in Russ.)]
16. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань: Казанский НИИЭМ, 1979; 11. [Viksmann M.E., Mayansky A.N. A method for assessing the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitro blue tetrazolium. Methodical recommendations. Kazan: Kazanskij NIEM, 1979; 11. (in Russ.)]
17. Герасимов И.Г., Калущкая О.А. Кинетика реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека. *Цитология* 2000; 42(2): 160–165. [Gerasimov I.G., Kalutskaya O.A. Kinetics of the reaction of nitro blue tetrazolium reduction by human blood neutrophils. *Tsitologiya* (Cytology) 2000; 42(2): 160–165. (in Russ.)]
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО, 1995; 219. [Khaitov R.M., Pine-

- gin B.V., Istamov Kh.I. Environmental immunology. Moscow: VNIRO, 1995; 219. (in Russ.)]
19. Белякова Р.А. Риноцитогамма как метод диагностики аллергического ринита. Молодой ученый 2017; 12(146): 120–123. [Belyakov R.A. Rinocytogram as a method for the diagnosis of allergic rhinitis. Molodoi uchenyi 2017; 12(146): 120–123. (in Russ.)]
 20. Prosser C.G., Carpenter E.A., Hodgkinson A.J. Nε-carboxymethyllysine in nutritional milk formulas for infants. Food Chem 2019; 274: 886–890. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.09.069
 21. Yue H., Han Y., Yin B., Cheng C., Liu L. Comparison of the antipathogenic effect toward Staphylococcus aureus of N-linked and free oligosaccharides derived from human, bovine, and goat milk. J Food Sci 2020. DOI: 10.1111/1750-3841
 22. Quinn E.M., Slattery H., Walsh D., Joshi L., Hickey R.M. Bifidobacterium longum subsp. infantis ATCC 15697 and goat milk oligosaccharides show synergism In Vitro as anti-infectives against Campylobacter jejuni. Foods 2020; 9(3): 348. DOI: 10.3390/foods9030348
 23. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S. et al. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. Br J Nutr 2019; 122(4): 441–449. DOI: 10.1017/S000711451900134X
 24. Tannock G.W., Lawley B., Munro K., Gowri Pathmanathan S., Zhou S.J., Makrides M. et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. Appl Environ Microbiol 2013; 79(9): 3040–3048. DOI: 10.1128/AEM.03910-12
 25. Delgadillo-Puga C., Noriega L.G., Morales-Romero A.M., Nieto-Camacho A., Granados-Portillo O., Rodríguez-López L.A. et al. Goat's milk intake prevents obesity, hepatic steatosis and insulin resistance in mice fed a high-fat diet by reducing inflammatory markers and increasing energy expenditure and mitochondrial content in skeletal muscle. Int J Mol Sci 2020; 21(15): 5530. DOI: 10.3390/ijms21155530
 26. Pietrzak-Fięcko R., Kamelska-Sadowska A.M. The Comparison of Nutritional Value of Human Milk with Other Mammals' Milk. Nutrients 2020; 12: 1404. DOI: 10.3390/nu12051404
 27. Gil A., Sánchez-Medina F. Acid-soluble nucleotides of cow's, goat's and sheep's milks, at different stages of lactation. J Dairy Res 1981; 48: 35–44. DOI: 10.1017/s0022029900021427
 28. Barness L.A. Dietary sources of nucleotides – from breast milk to weaning. J Nutr 1994; 124 (1 Suppl): 128–130. DOI: 10.1093/jn/124.suppl_1.128S
 29. Martínez-Augustín O., Boza J.J., Navarro J., Martínez-Valverde A., Araya M., Gil A. Dietary nucleotides may influence the humoral immunity in immunocompromised children. Nutrition 1997; 13: 465–469. DOI: 10.1016/s0899-9007(97)00012-9
 30. Prosser C.G., McLaren R.D., Frost D., Agnew M., Lowry D.J. Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. Int J Food Sci Nutr 2008; 59(2): 123–133. DOI: 10.1080/09637480701425585
 31. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 35–41. [Komarova O.N., Khavkin A.I. The milk fat globule membrane: Technology of the future is just today. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 35–41. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-35-41
 32. Одинаева Н.Д. Жировое господство: Роль липидной фракции грудного молока и молочных смесей в питании и здоровье детей. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2017; 2:41–47. [Odinaeva N.D. Fat dominance: The role of the lipid fraction of breast milk and infant formula in the nutrition and health of children. StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya 2017; 2: 41–47. (in Russ.)]
 33. Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A., Strandvik B. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 61(1): 8–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000818
 34. Brink L.R., Lönnnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development. J Nutr Biochem 2020; 85: 108465. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108465
 35. Clare D.A., Zheng Z., Hassan H.M., Swaisgood H.E., Catignani G.L. Antimicrobial properties of milkfat globule membrane fractions. J Food Prot 2008; 71(1): 126–133. DOI: 10.4315/0362-028x-71.1.126
 36. Brisson G., Payken H.F., Sharpe J.P., Jiménez-Flores R. Characterization of Lactobacillus reuteri interaction with milk fat globule membrane components in dairy products. J Agric Food Chem 2010; 58(9): 5612–5619. DOI: 10.1021/jf904381s
 37. He X., Parenti M., Grip T., Lönnnerdal B., Timby N., Domellöf M. et al. Fecal microbiome and metabolome of infants fed bovine MFGM supplemented formula or standard formula with breast-fed infants as reference: a randomized controlled trial. Sci Rep 2019; 9(1): 11589. DOI: 10.1038/s41598-019-47953-4
 38. Vestman N.R., Timby N., Holgersson P.L., Kressirer C.A., Claesson R., Domellöf M. et al. Characterization and in vitro properties of oral lactobacilli in breastfed infants. BMC Microbiol 2013; 13: 193. DOI: 10.1186/1471-2180-13-193
 39. Timby N., Hernell O., Vaarala O., Melin M., Lönnnerdal B., Domellöf M. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60(3): 384–389. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000624
 40. Fontecha J., Brink L., Wu S., Pouliot Y., Visioli F., Jiménez-Flores R. Sources, production, and clinical treatments of milk fat globule membrane for infant nutrition and well-being. Nutrients 2020; 12(6): 1607. DOI: 10.3390/nu12061607

Поступила: 19.10.20

Received on: 2020.10.19

Источник финансирования:

Financing source:

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «БИБИКОЛЬ РУС».

The article has been funded by Bibicall-RUS.

Конфликт интересов:

Conflict of interests:

И.Н. Скидан является руководителем научного отдела компании «БИБИКОЛЬ РУС», эксклюзивного дистрибьютера детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока в Российской Федерации. Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о котором необходимо сообщить.

Igor N. Skidan is the head of the scientific department of Bibicall-RUS Company, the exclusive distributor of infant adapted formulae based on whole goat milk in the Russian Federation. The other authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Кисломолочные продукты и здоровье ребенка

А.И. Хавкин¹, Т.А. Ковтун², Д.В. Макаркин², О.Б. Федотова³

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

²АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия;

³ФГАНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», Москва, Россия

Fermented Milk Products and Child Health

A.I. Khavkin¹, T.A. Kovtun², D.V. Makarkin², O.B. Fedotova³

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

²PROGRESS JSC, Moscow, Russia;

³All-Russian Research Institute of Dairy Industry, Moscow, Russia

Пробиотические кисломолочные продукты занимают особое место в детском рационе. Педиатры, как правило, при рекомендации родителям ориентируются на характеристики как штаммов, используемых в качестве закваски, так и пробиотических штаммов, входящих в состав продукта питания. Важно, чтобы микроорганизмы были безопасными, стабильными при хранении и способными к выживанию в желудочно-кишечном тракте. Применение пробиотических кисломолочных продуктов положительно влияет на здоровье ребенка: антиинфекционное и иммуномодулирующее действие, способствует нормализации моторики желудочно-кишечного тракта. Эти положения должны быть подтверждены контролируемыми исследованиями.

Ключевые слова: дети, кисломолочные продукты, детское питание, пробиотические продукты, иммунная система, нарушение моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительного тракта.

Для цитирования: Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 155–165. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165

The probiotic fermented milk products hold a specific place in the children diet. As a rule, the pediatricians, when advising the parents, are guided by the characteristics of both strains used as the ferment and the probiotic strains included into the food product. It is important that the microorganisms are safe, shelf stable and able to survive in the gastrointestinal tract. The use of the probiotic fermented milk products has a positive effect on the child health, as follows: anti-infectious and immunomodulatory effects, it helps to normalize the motion of the gastrointestinal tract. These provisions shall be supported with the controlled studies.

Key words: children, fermented milk products, baby food, probiotic products, immune system, disturbance of the motor-evacuation activity of the digestive tract.

For citation: Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(6): 155–165 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165

Молочные продукты, вырабатываемые на основе молочнокислого брожения, относят к группе кисломолочных. В эту группу входят творог и творожные изделия, сметана, кефир, простокваша, ацидофильные продукты, кумыс, йогурт. Помимо высокой пищевой ценности, они обладают лечебными свойствами, обусловленными наличием молочной

кислоты и частично гидролизированных углеводов (лактозы), более высоким, чем в молоке, содержанием витаминов С и группы В. Молочная кислота оказывает бактерицидное и консервирующее действие, что увеличивает срок хранения кисломолочных продуктов. Часть молочнокислых бактерий выделяет антибиотики-дефензины, которые подавляют рост условно-патогенной и патогенной микрофлоры.

Издавна считалось, что кисломолочные продукты оздоравливают организм, поэтому различные виды кислого молока широко употреблялись в пищу. Только значительно позже были научно обоснованы диетические и лечебные свойства данных продуктов. Впервые это было сделано русским физиологом и микробиологом И.И. Мечниковым [1].

Кисломолочные напитки обладают приятным, слегка освежающим и острым вкусом, возбуждают аппетит и тем самым улучшают общее состояние организма. Кисломолочные напитки, полученные в присутствии спиртового брожения, обогащенные незначительным количеством спирта и углекислотой,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-7308-7280

e-mail: gastropedclin@gmail.com

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, вед. науч. сотр. Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности, ORCID: 0000-0002-7348-6019

115093 Москва, ул. Люсиновская, д. 35, корп. 7

улучшают работу дыхательных и сосудодвигательных центров, слегка возбуждают центральную нервную систему. Все это повышает приток кислорода в легкие, активизирует окислительно-восстановительные процессы в организме. Включение молочных продуктов в рацион повышает его полноценность и способствует лучшему усвоению всех компонентов [2].

Согласно формулировке в Техническом регламенте таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) кисломолочный продукт — молочный продукт или молочный составной продукт, который произведен способом, приводящим к снижению показателя активной кислотности (рН), повышению показателя кислотности и коагуляции молочного белка, сквашивания молока, и (или) молочных продуктов, и (или) их смесей с немолочными компонентами, которые вводятся не в целях замены составных частей молока (до или после сквашивания), или без добавления указанных компонентов с использованием заквасочных микроорганизмов и содержит живые заквасочные микроорганизмы в количестве, установленном в приложении №1 к настоящему техническому регламенту [3, 4].

Кисломолочные продукты в течение тысячелетий используются в питании народов, населяющих различные регионы мира. В настоящее время в мире существует около их 400 разновидностей [2]. Так, первые сведения об использовании кислого кобыльего молока (кумыса) и его благотворном действии на организм можно найти еще у древнегреческого историка Геродота в его «Истории греко-персидских войн», написанной в 470 г. до нашей эры. Кочевники-скотоводы отмечали благотворное действие этого напитка для утоления жажды, устранения общей слабости, при расстройствах пищеварения. Позднее была установлена высокая эффективность применения кумыса при туберкулезе легких, истощении, анемии (табл. 1).

При производстве кисломолочных продуктов применяют различные виды молочнокислых бактерий и дрожжей: молочнокислые стрептококки, болгарскую палочку, ацидофильную палочку, ароматообразующие бактерии, молочные дрожжи. Важно, что некоторые молочнокислые бактерии выделяют ферменты, которые частично расщепляют белки на простые соединения, способствуя лучшему усвоению продуктов. В большей степени это происходит

в кефире и кумысе, в меньшей — в простокваше. Некоторые ароматообразующие бактерии разлагают лактозу с образованием ароматических веществ (диацетила и др.), обуславливающих аромат продуктов. В результате жизнедеятельности ряда микроорганизмов в кисломолочных продуктах происходит синтез витаминов В₁, В₂, В₁₂ и С, что повышает их диетические свойства.

Часть молочнокислых бактерий выделяют антибиототики (низин, стрептомицин и др.), которые подавляют возбудителей тифа, туберкулеза и других болезней. Поэтому кисломолочные продукты использовались при лечении туберкулеза, заболеваний желудочно-кишечного тракта, анемии и других болезней. И только в результате работ И.И. Мечникова диетические и лечебные свойства этих продуктов были научно обоснованы [4, 5].

Состав и свойства. При приготовлении кисломолочных продуктов с момента введения заквасочного микроорганизма в молоко запускается цепь биохимических превращений основных пищевых веществ до их структурных составляющих. Заквасочные микроорганизмы выделяют протео- и липолитические ферменты, с помощью которых происходит частичный гидролиз молочных белков от пептидов различной молекулярной массы и аминокислот, молочных жиров до ди-, моноглицеридов и свободных жирных кислот. Частичный гидролиз белков и жиров, с одной стороны, обеспечивает облегченное всасывание расщепленных компонентов в желудочно-кишечном тракте ребенка. С другой стороны, в результате гидролиза снижается антигенный потенциал молочных белков [4–6]. Так, отмечена более низкая проницаемость кишечного барьера для β-лактоглобулина у морских свинок при вскармливании сухим ферментированным молоком в сравнении с другими видами питания и соответственно уменьшение сенсибилизации к указанному белку [4, 6, 7]. Углеводный компонент молока — лактоза — в кисломолочных продуктах подвергается молочнокислому брожению. Если кратко представить процесс брожения, то изначально лактоза метаболизируется до глюкозы и галактозы при воздействии β-галактозидазы. В дальнейшем галактоза также превращается в глюкозу, которая в свою очередь преобразуется в пировиноградную кислоту. Дальнейшие превращения пировиноградной кислоты возможны в разных направлениях, которые определяются

Таблица 1. Физико-химические показатели кумыса

Table 1. Physical and chemical parameters of kumis

Показатель	Кумыс		
	слабый	средний	крепкий
Содержание жира, %	Не менее 0,8	Не менее 0,8	Не менее 0,8
Кислотность, °Т	Не более 60–80	Не более 81–100	Не более 106–120
Алкоголь, %	До 1	До 1,75	До 2,5

специфическими особенностями заквасочного микроорганизма и условиями среды.

Следующий продукт брожения — молочная кислота, а конечными продуктами брожения могут быть пропионовая, уксусная и масляная кислоты, а также спирт, CO_2 и другие соединения. Молочнокислые бактерии по характеру сбраживания глюкозы подразделяют на гомо- или гетероферментативные. Гомоферментативные бактерии образуют более 90% молочной кислоты [4]. Так, культура молочнокислых ацидофильных палочек La-5® (*Lactobacillus acidophilus*) и *Streptococcus thermophilus* сбраживают лактозу до молочной кислоты [7–9]. Гетероферментативные бактерии около 50% глюкозы превращают в молочную кислоту, а остальное количество — в конечные продукты. К продуктам, полученным в результате гомоферментативного брожения, относятся простокваша, ацидофилин, йогурт, творог, сметана; а гетероферментативного — кефир, кумыс и др. Количество спирта и углекислоты в кисломолочном продукте определяется видом используемой закваски, количеством лактозы в исходном сырье, температурой, pH среды и продолжительностью созревания продукта.

Для некоторых продуктов используют молочные дрожжи наравне с молочнокислыми бактериями. Типичный пример — кефир, в котором применяют уникальный природный симбиоз, состоящий из десятков различных микроорганизмов, находящихся в симбиотическом взаимодействии. Этот симбиоз называется кефирным грибком (*Kefir grain*). В состав симбиоза входят молочные дрожжи, которые обладают способностью ферментировать углеводы с выделением большого количества газа и небольшого количества этанола. За счет этих продуктов брожения кефир имеет такой уникальный островатокисломолочный вкус и специфический аромат.

Таким образом, еще одна особенность кисломолочных продуктов состоит в уменьшении уровня лактозы вследствие процессов гидролиза. Важно отметить, что продукт метаболизма лактозы — молочная кислота — обладает рядом полезных свойств. Например, в кисломолочных продуктах она способна коагулировать казеин с формированием молочного сгустка [1–4], а в кишечнике, снижая pH среды, создавать неблагоприятные условия для жизнедеятельности

патогенных микроорганизмов. Кроме того, кисломолочные продукты содержат антибиотические вещества — продукты жизнедеятельности молочнокислых бактерий, способные останавливать рост возбудителей кишечных заболеваний, стафилококков, туберкулезной палочки. К таким веществам относятся низин, бензойная кислота, диплококцин и др. [5]. Поэтому использование кисломолочных продуктов оправдано при дисбиозах кишечника и кишечных инфекциях.

Все кисломолочные продукты делят на 2 группы: продукты, получаемые в результате молочнокислого брожения (простокваша, ацидофильное молоко и др.), и продукты, получаемые в результате смешанного (молочнокислого и спиртового) брожения (кефир, кумыс и др.). В некоторых продуктах спиртовое брожение проявляется слабо, в них накапливаются лишь следы спирта (ацидофилин) [5, 10].

Простоквашу вырабатывают из пастеризованного или стерилизованного цельного обезжиренного молока сквашиванием закваской чистых культур молочнокислых бактерий. В зависимости от вида применяемой закваски и используемого сырья различают несколько видов простокваши: обыкновенная, мечниковская, варенец, ацидофильная, ряженка, обезжиренная. Обыкновенная простокваша вырабатывается сквашиванием пастеризованного цельного молока чистыми культурами молочнокислых стрептококков; мечниковская простокваша — из пастеризованного молока сквашиванием чистыми культурами молочнокислых стрептококков и болгарской палочки; ацидофильная простокваша — из молока сквашиванием чистыми культурами молочнокислых стрептококков и ацидофильной палочки; ряженка — из нормализованного молока, подвергнутого гомогенизации, пастеризации при температуре не ниже 95 °C с выдержкой в течение 3–4 ч и сквашенного чистыми культурами термофильных рас молочнокислого стрептококка; варенец — из стерилизованного или топленого молока сквашиванием чистыми культурами молочнокислых стрептококков термофильных рас, но с добавлением или без добавления молочнокислой палочки; южная простокваша — сквашиванием пастеризованного молока чистыми культурами термофильных молочнокислых стрептококков и болгарской палочки с добавлением дрожжей (табл. 2).

Таблица 2. Основные микроорганизмы заквасок
Table 2. Main microorganisms of starter cultures

Продукт	Состав закваски
Простокваша обыкновенная, творог, сметана	<i>S. lactis</i> ; <i>Str. cremoris</i> ; <i>S. diacetilactis</i> или <i>S. acetoinicus</i> (2–5%)
Йогурт, простокваша «Южная», «Мечниковская»	Болгарская палочка, термофильный стрептококк (3–5%)
Ацидофильное молоко, ацидофильная паста	Ацидофильная палочка (3–5%)
Ацидофильная простокваша	Ацидофильная палочка, термофильный стрептококк
Кефир	Многокомпонентная грибковая или производственная кефирная закваска (5–10%)

Йогурт — продукт типа простокваши. Отличается повышенным содержанием сухих веществ молока. Вырабатывается из молока или молочной смеси с добавлением сухого молока, сахара, плодово-ягодных сиропов или кусочков плодов и ягод сквашиванием чистыми культурами молочнокислых стрептококков термофильных рас и болгарской палочки. В биойогурты могут быть введены бифидобактерии или ацидофильная палочка и с добавлением или без такового различных пищевых добавок. Фруктовый (овощной) йогурт вырабатывается с добавлением натуральных плодов, овощей, ягод в виде кусочков или пюре и расфасовывается в полимерные стаканчики, поскольку при термосваривании на свариваемый шов может попасть кусочек продукта, и это может привести к разгерметизации упаковки. Ароматизированный йогурт получают с добавлением как натуральных продуктов, так и пищевых добавок (красителей, ароматизаторов, вкусовых добавок) и расфасовываются как в полимерные стаканчики, так и в пакеты из полимерных термосвариваемых пленок.

Кефир представляет собой кисломолочный продукт с освежающим, слегка острым кисломолочным вкусом и консистенцией, напоминающей жидкую сметану. Его относят к продуктам смешанного брожения. Закваской служат кефирные дрожжи, обуславливающие развитие как молочнокислого, так и спиртового брожения.

Ацидофилин содержит в составе закваски преимущественно ацидофильную палочку. Способность этого микроорганизма накапливать повышенное количество молочной кислоты и антибиотические вещества, а также хорошая приживаемость в кишечнике позволяют успешно использовать ацидофилин в лечебной практике. Вкус ацидофилина более кислый, чем простокваши. Содержание жира почти во всех диетических кисломолочных продуктах, за исключением кефира нежирного, 3,2% (в ряженке — 6%). Кислотность ряженки составляет 75–100°Т, ацидофилина — 75–120, кефира — 85–120 (таллинского — 85–130°Т), остальных продуктов — 80–110°Т (табл. 3).

Кисломолочные продукты в детском питании.

В детском сегменте кисломолочные продукты должны быть с приятной нежной консистенцией, гладкой и идеальной для проглатывания, без крупных комочков, с мягким и чистым вкусом. И это должно быть, в первую очередь, вкусно для детей и полезно с точки зрения их родителей! Новые тенденции в детском сегменте — включение функциональных добавок, пробиотических культур с доказанными клиническими свойствами, снижение содержания сахара [11, 12]. Обладание способностью подавлять рост патогенной микрофлоры кишечника послужило основным мотивом введения кисломолочных продуктов в питание детей раннего возраста. В республиках бывшего СССР наибольшее распростра-

нение получили кефир, разведенный крупяными отварами, и ацидофильная смесь. Это частично адаптированные кисломолочные смеси, в отличие от неадаптированного продукта — цельного кефира и др. (в зависимости от заквасочной культуры), который характеризуется высоким содержанием белка, высокой осмолярностью и низким рН. Из-за этого неадаптированные смеси могут оказывать неблагоприятное влияние на азотистый метаболизм, кислотно-щелочное равновесие и функции почек детей первых месяцев жизни. В настоящее время в Российской Федерации широко представлены неадаптированные жидкие кисломолочные продукты (йогурты, в том числе с добавлением пробиотических бактериальных штаммов, биокефир и биолакт и др.) и адаптированные стартовые и «последующие» молочные смеси.

Кисломолочные продукты бывают жидкими, пастообразными и сухими, требующими восстановления водой. Первая группа — это жидкие продукты, включающие специализированные адаптированные продукты питания для детей, начиная с первых дней жизни, приближенные по составу к грудному молоку. Вторую группу составляют различные виды кефира, в том числе для детского питания (кефир детский, биокефир, бификефир), третью группу — различные виды простокваш, а также ряженка, четвертую группу — йогурты, пятую — различные кисломолочные продукты с преимущественно лечебно-профилактическим действием и, наконец, в шестую группу входит особый кисломолочный продукт — кумыс. Пастообразные кисломолочные продукты представлены творогом, в том числе «детским» — для детей раннего возраста, творожными пастами, сметаной и др. [5, 6, 13].

Особенности кисломолочных продуктов для детей.

К сегменту детской кисломолочной продукции предъявляются особые требования в части органолептических показателей. Детская продукция должна быть гомогенной, не обладать излишне интенсивным вкусом.

Таблица 3. Физико-химические показатели простокваши
Table 3. Physical and chemical parameters of yogurt

Показатель	Норма
Содержание жира, %	
жирная простокваша	Не менее 3,2
простокваша украинская	Не менее 6,0
йогурт	Не менее 1,5 и 6
Кислотность, °Т:	
простокваша украинская, обыкновенная	80–110
простокваша мечниковская, ацидофильная, варенец	80–110
простокваша южная и йогурт	90–140

Детские молочные продукты существенно отличаются от предназначенных для взрослых повышенными требованиями на всех ступенях производства. Эти ужесточенные требования относятся как ко всему производству, так и к качеству сырого молока и процедуре контролирования качества и безопасности продукции. Для получения детских молочных продуктов применяют только молоко наивысшего качества. В течение всего технологического процесса производят контроль качества и безопасности компонентов и продукта на различных стадиях готовности. Принципиальная последовательность технологических операций включает приемку молока, обязательную проверку на показатели чистоты, свежести, качества, натуральности молока. Эту проверку производит лаборатория приемки молока. В случае соответствия молока всем необходимым параметрам его немедленно направляют на переработку.

Изначальный алгоритм производства одинаков для всех молочных продуктов: сырое молоко очищают, нагревают, приводят к требуемым показателям жирности и белка (операция называется нормализация), после чего гомогенизируют (чтобы в продукте не всплывал жир и для достижения гомогенного состояния). Такое молоко могут направить для производства различных продуктов. Для получения детского питьевого молока молоко после нормализации и гомогенизации подвергают пастеризации, а впоследствии стерилизации или ультрапастеризации. Готовое питьевое молоко разливают в потребительскую упаковку [1, 2, 14].

Производство кисломолочных продуктов для детей.

Принципиальная последовательность технологических операций для получения кисломолочных продуктов одинаковая, отличие состоит в том, какая заквасочная микрофлора используется. Для того, чтобы выработать кисломолочный продукт, необходимо в нормализованное, гомогенизированное, пастеризованное и охлажденное молоко внести специализированную закваску. В зависимости от того, какие микроорганизмы присутствуют в этой закваске, применяются различные режимы сквашивания (ферментирования). Для различных микроорганизмов, применяемых для производства кисломолочной продукции, необходимо поддерживать температуру молока в различных пределах. Так, для получения кефира необходимо поддержание температуры около 24 °С, а для получения йогурта или ряженки — приблизительно 42 °С. Многие производители выпускают закваски для детского питания, которые обладают так называемым стоп-эффектом, т.е. в них не увеличивается кислотность, а вкус получается мягкий, нежный и приятный.

Для детского творога применяют уникальную технологию ультрафильтрации. Технология основана на различной способности проходить через мембрану белков, жиров, минеральных веществ, солей и других

веществ молока. Для производства творога методом ультрафильтрации молоко сквашивают заквасками мезофильных лактококков. Эти молочнокислые микроорганизмы сбраживают молочный сахар лактозу наиболее мягко, в результате чего сгусток (а впоследствии и творог) приобретает мягкий вкус и нежную консистенцию.

Молоко сквашивают мезофильными лактококками до получения сгустка, который пропускают через мембранные фильтры. Размер пор фильтра подобран таким образом, чтобы через них проходили вода, растворенные соли и прочее, а белки и жиры оставались в сгустке. Ценность технологии заключается в том, что при ультрафильтрации в твороге остаются сывороточные белки. По своему составу и свойствам они относятся к наиболее важным белкам животного происхождения, поскольку служат источником незаменимых аминокислот. По биологической ценности сывороточные белки превосходят казеин и практически полностью усваиваются организмом. Творог, полученный ультрафильтрацией, содержит оптимальное количество кальция и фосфора. Это определяет особые биологические и питательные свойства ультрафильтрационных мягких творожков, что особенно важно для детей.

Потребительские качества творога, произведенного на основе ультрафильтрации сгустка, отличаются от традиционного структурой и существенно лучшими вкусовыми качествами: мягкой и более сливочной консистенцией. При одинаковом содержании жира вкусовые качества такого творога намного лучше, чем у сепарированного и традиционного творога.

Последовательность технологических операций производства детского кефира, кисломолочного продукта биолакт и творога. Технологический процесс при производстве детских продуктов питания необходимо построить с учетом строгого соблюдения санитарных норм и правил, необходимо тщательно относиться к подбору сырья-молока и всех основных компонентов [14–16]. Молоко поступает на завод в автомолцистерне, после этого в каждой секции автомолцистерны его тщательно перемешивают мутовкой и отбирают пробу для контроля. В пробе молока проверяют качественные показатели: остаточное содержание антибиотиков, массовую долю жира, массовую долю белка, плотность, и другие показатели, которые входят в технический регламент таможенного союза (ТР ТС). Для производства детского питания используется молоко только высшего качества, согласно ТР ТС. Срок хранения молока для производства детского питания не должен превышать 24 ч, поэтому после лабораторных испытаний молоко сразу поступает на производство. Молоко нормализуют по массовой доле жира на сепараторе-нормализаторе, удаляя лишние сливки (так как все молочные продукты

для детского питания, согласно требованиям законодательства, имеют более низкое содержание жира, чем в цельном молоке), пастеризуют при температуре 76–78 °С и выдерживают при такой температуре 20 с, а затем партию молока, предназначенную для изготовления йогурта, направляют на ферментацию [1, 17].

Ферментация йогурта происходит при температуре 38–42 °С в течение 4,5–6 ч с использованием заквасочных культур, в составе которых *S. thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus*. Ферментация кисломолочного продукта биолакт происходит при температуре 38–42 °С в течение 5–6 ч с использованием заквасочных культур, в составе которых *S. thermophilus* и *Lactobacillus acidophilus*. При сквашивании йогурта и биолакта происходят молочнокислое брожение, сбраживание лактозы до молочной кислоты, которая способствует высвобождению из белка полезных аминокислот.

После завершения ферментации сгусток перемешивают и охлаждают через охладитель, в полученные кисломолочные основы (для йогурта и биолакта) добавляются в потоке необходимые по рецептуре фруктово-ягодные наполнители. Затем смешанный продукт по закрытому трубопроводу подается на фасовочную машину. Питьевые йогурты и биолакт фасуют в HDPE (полиэтилен высокой плотности) бутылочки, которые производят в экструзионной машине. Произведенные в экструзионной машине бутылочки стерильные и герметично запаянные. Они по пневмотранспорту с использованием системы сжатого воздуха попадают в силосы-накопители, из которых подаются в фасовочную машину. Там они стерилизуются снаружи, и за секунду до розлива лишаются верхнего клапана, герметично закрывающего горлышко, затем наполняются продуктом и тут же запечатываются фольгой. На запечатанную бутылочку надеваются слив-этикетка и крышка-нахлобучка (препятствующая повреждению фольги), на которую наносится маркировка, затем к бутылочке приклеивается герметично упакованная трубочка. После этого следуют упаковка продукта в картонные коробки, складирование готового йогурта и биолакта на поддоне и перемещение продукта для охлаждения в камеру хранения [4, 18].

Сегмент детских творожков неуклонно растет последние годы. К данному продукту предъявляется ряд строгих требований. Соответственно и к закваскам для такого творога производитель предъявляет свои требования. Это должны быть очень мягкие культуры с очень низким постокислением и низкой протеолитической способностью.

Производство творога для детского питания осуществляется методом ультрафильтрации. Специально для сегмента ультрафильтрационного творога компания «Chr. Hansen» разработала серию гомо-

ферментативных культур. Отличительная особенность данной серии состоит в устойчивости культур в процессе производства, мягкости вкуса и прекрасной сливочной консистенции готового продукта. Ферментация творожного калве происходит при температуре 22–35 °С в течение 5–6 ч с использованием заквасочных культур, в составе которых *Lactococcus lactis cremoris* и *Lactococcus lactis* – специальные штаммы способные быстро продуцировать молочную кислоту без выделения CO₂. Процесс брожения данных культур заключается в сбраживании лактозы в молочную кислоту. После окончания процесса ферментации калве охлаждают до температуры 6–8 °С и подают на установку ультрафильтрации. В приемную емкость ультрафильтрационной установки постоянно подается творожный сгусток и, проходя через мембраны, разделяется на два продукта: фильтрат (пермеат, или сыворотка) и концентрат (творог). Фильтрат (сыворотка) состоит из веществ, прошедших через мембрану (вода, небелковый азот, лактоза, соли), а концентрат (творог) – преимущественно из веществ, не проходящих сквозь мембрану: жир и белки (в том числе сывороточные). При традиционных методах получения творога в сыворотку уходят сывороточные белки – наиболее ценные по своим биологическим свойствам. Данная технология получения творога обеспечивает сохранение в нем сывороточных белков в нативном состоянии. Творог, изготовленный этим методом из обезжиренного молока, за счет повышенного содержания сывороточных белков отличается от традиционного творога своей структурой и лучшими вкусовыми качествами. Процесс фильтрации начинается сразу после окончания сквашивания молочной смеси. Непосредственно после окончания процесса ультрафильтрации творог охлаждается до температуры 8–10 °С. В полученный творог добавляются в потоке необходимые по рецептуре фруктово-ягодные наполнители [2, 3, 19].

Затем смешанный продукт по закрытому трубопроводу подается на фасовочную машину. Творог фасуют в PSPE (двухслойный материал: внешняя сторона из полистирола, внутренняя сторона, соприкасающаяся с продуктом, из полиэтилена) стаканчики, которые формируются из ленты непосредственно в фасовочной машине. Такая технология упаковывания способствует достижению абсолютной микробиологической чистоты упаковки, так как исключена ее вторичная контаминация. В сформированные стаканчики дозируется готовый продукт, запечатывается покровным материалом, который обеспечивает герметичность упаковки, на ее поверхность наносится маркировка. После этого следуют упаковка продукта в картонные лотки, складирование готового творога на поддоне и перемещение продукта для охлаждения в камеру хранения. Закрытый процесс производства, а также

розлив и фасовка в асептическую упаковку позволяют обеспечить возможность длительного и безопасного хранения и употребления продуктов.

Из каждой партии выработанного продукта отбираются образцы, которые проверяют в лаборатории на соответствие требованиям законодательства. При обнаружении отклонений вся партия изымается со склада и утилизируется.

Клинические аспекты использования кисломолочных продуктов в детском питании. В рационе детей раннего возраста, начиная с 8 мес жизни, традиционно присутствуют неадаптированные кисломолочные продукты. Их принципиальные различия в том, какие используются заквасочные микроорганизмы, каков способ приготовления продукта, что и определяет его конечные свойства. При этом среди кисломолочных продуктов можно выделить базовые, обогащенные и продукты функционального питания.

Базовые продукты содержат живые бактерии и служат источниками основных пищевых веществ и витаминов, но, как правило, обладают коротким сроком годности. Существует также понятие термизированного продукта, который производится с применением ультравысоких температур, в результате чего он приобретает длительный срок хранения, но заквасочные микроорганизмы в нем погибают. Продукты функционального питания, помимо питательных свойств, обладают способностью оказывать доказанное положительное влияние на здоровье, благодаря введению таких компонентов, как пищевые волокна, жирные кислоты, витамины и другие микронутриенты. Среди продуктов функционального питания особое внимание уделяется пробиотическим.

Кисломолочные продукты характеризуются высокой пищевой ценностью, служат важными источниками белка с высокой биологической ценностью, витамина В₂, кальция.

Адаптированные кисломолочные продукты характеризуются более низким уровнем белка, минеральных веществ (в том числе кальция, натрия, калия), но более высоким содержанием углеводов, чем неадаптированные. Важным отличием адаптированных продуктов от неадаптированных является также их невысокая кислотность (50–70°Т против 60–100°Т в случае неадаптированных продуктов). Важно подчеркнуть, что кисломолочные продукты не только служат источником многих необходимых ребенку пищевых веществ, причем в легкоусвояемой форме, но и проявляют и ряд других важных физиологических эффектов:

- антиинфекционное действие — нормализация микробиоценоза кишечника;

- стимуляция иммунного ответа — активация продукции некоторых видов интерлейкинов, γ -интерферона, местного иммунного ответа клеток слизистой оболочки кишечника, фагоцитоза, пролиферации лимфоцитов;

- антибактериальный эффект вследствие синтеза антибактериальных веществ-антибиотиков — низин, булгарикан и др.;

- бактерицидное действие вследствие наличия молочной кислоты;

- нормализация моторики кишечника — действие молочной кислоты и рН на механорецепторы кишки;

- обеспечение усвоения лактозы при лактазной недостаточности;

- повышение усвояемости белков — сниженная аллергенность, частичное расщепление белков, в том числе антигенов, термическая инактивация части антигенов;

- антиканцерогенное действие — снижение активности ферментов, участвующих в образовании желчных кислот — потенциальных проканцерогенов, снижение активности кишечных микроорганизмов, участвующих в трансформации проканцерогенов в канцерогены.

Особое внимание следует обратить на благоприятное влияние на состояние кишечной микробиоты: кисломолочные продукты подавляют (по конкурентному механизму) рост патогенных микроорганизмов в толстой кишке [1–3]. Этот эффект кисломолочных продуктов в сочетании с их способностью влиять на ассоциированную с кишечником иммунную систему младенцев, а также бактерицидным действием молочной кислоты кисломолочных продуктов, лежит в основе защитного эффекта кисломолочных смесей при кишечных инфекциях [4–6]. Предполагают, что определенный вклад в антиинфекционное действие кисломолочных продуктов вносит также их способность продуцировать особые антибиотики, в частности низин (ацидофильные смеси), булгарикан (йогурты) и др. Что касается влияния кисломолочных продуктов на иммунный ответ, то он хорошо изучен в отношении продуктов, принадлежащих к числу пробиотических, но мало исследован в случае классических кисломолочных продуктов, в частности кефира, не относящихся к группе пробиотических [10, 11, 20]. Наряду с оказанием антиинфекционного действия, кисломолочные продукты благоприятно воздействуют на моторику кишечника, что можно использовать для нормализации его функции.

Преимуществом кисломолочных продуктов перед пресными аналогами является также более высокая усвояемость молочного белка и сниженный уровень лактозы, связанный с ее частичным расщеплением под влиянием соответствующих ферментов молочнокислых микроорганизмов в процессе брожения. Переносимость детьми с лактазной недостаточностью кисломолочных продуктов, по сравнению с цельным молоком, обусловлена не только сниженным уровнем лактозы, но и сохранением в ряде этих продуктов высокой лактазной активности кисломолочных бактерий.

Кисломолочные продукты полезны в питании детей с пищевой аллергией, которые нередко хорошо переносят указанные продукты, несмотря на выраженные аллергические реакции на цельное коровье молоко [12, 19]. Вероятно, в ходе кисломолочного брожения происходит частичный протеолиз молочных белков с деструкцией их антигенных детерминант.

В последние годы исследователи уделяют значительное внимание способности кисломолочных продуктов снижать риск возникновения злокачественных новообразований, в частности рака толстой кишки и молочной железы. Этот эффект связывают со стимулирующим действием на активность макрофагов и клеток-киллеров, снижением под влиянием низкого кишечного pH (обусловленного молочной кислотой кисломолочных продуктов) активности гидроксилазы — фермента микроорганизмов, участвующего в метаболизме желчных кислот, оказывающих проканцерогенное действие, а также снижением активности ферментов микроорганизмов (глюкуронидазы, нитроредуктазы и азоредуктазы), участвующих в трансформации в кишечнике проканцерогенных соединений в канцерогенные [5, 6, 13–15].

Таким образом, кисломолочные продукты характеризуются высокой пищевой ценностью и значительной физиологической активностью. В связи с этим вполне обосновано их широкое применение в питании здоровых детей раннего возраста, а также в лечебном питании детей при заболеваниях кишечника, лактазной недостаточности и др. Однако при этом необходим строго дифференцированный подход к назначению кисломолочных продуктов детям раннего возраста. Детям первых месяцев жизни показано назначение в качестве заменителей грудного молока только адаптированных кисломолочных смесей. При этом они должны составлять не более 50% от рекомендуемого ребенку общего объема молочной части рациона. Большие количества кисломолочных продуктов могут вызвать у младенцев нарушения кислотно-щелочного баланса и функций желудочно-кишечного тракта, в том числе усиление срыгиваний. Эти нарушения особенно легко могут возникать у детей первых недель жизни [21].

Введение в рацион детей первого полугодия жизни неадаптированных кисломолочных смесей может вызвать нарушения в азотистом метаболизме, кислотно-щелочном равновесии и служить фактором риска возникновения заболеваний почек и желудочно-кишечного тракта. В связи с этим специализированные неадаптированные кисломолочные продукты, предназначенные для детского питания, можно вводить в рацион детей, находящихся на грудном вскармливании, не ранее 8 мес жизни. Полученные нами данные о способности кефира вызывать у детей 6 мес диспепсические кровотечения в слизистой оболочке тонкой кишки придают этой рекомендации особую убедительность [2, 4].

Важно отметить, что негативные влияния кефира на здоровье детей первого года жизни определяют целесообразность его использования во втором полугодии жизни в качестве продукта прикорма, а не заменителя грудного молока. Так, сравнительные исследования эффективности в питании детей 6 мес кефира детского и «последующей» смеси «6–12» подтвердили хорошую переносимость этой «последующей» смеси и ее несколько лучшую эффективность в питании по сравнению с кефиром [2, 4, 13–15]. Это относится и к другим кисломолочным продуктам, не являющимся столь традиционными в питании детей первого года жизни, как кефир.

Важно указать, что, несмотря на многие общие свойства, отдельные кисломолочные продукты характеризуются специфическими особенностями, связанными в первую очередь с характером заквасок, отличиями химического состава и пищевой ценности, эффектами в отношении кишечной микрофлоры. Поэтому целесообразно использовать в питании детей раннего возраста весь спектр кисломолочных продуктов, что обеспечит их позитивное действие на пищеварительный тракт [14, 16].

Следует подчеркнуть, что в последние годы, наряду с кисломолочными продуктами, широкое распространение получили так называемые пробиотические продукты, причем нередко происходит смешение этих понятий. Под пробиотиками в настоящее время понимают «живые микробные добавки к пище, которые улучшают здоровье организма хозяина путем нормализации баланса микроорганизмов в питании» [4, 6, 22], «живые микроорганизмы, которые при их потреблении человеком в адекватных количествах оказывают благоприятное влияние на здоровье». Несмотря на некоторые отличия в этих более поздних определениях, они указывают на то, что пробиотики — это живые микроорганизмы, причем для проявления эффектов необходимо их поступление в организм в адекватных дозах. К числу важнейших физиологических эффектов пробиотиков относятся следующие:

- нормализация состояния кишечной микрофлоры, которая характеризуется стимуляцией роста «полезных» микроорганизмов — бифидо- и лактобактерий и угнетением роста условно-патогенной флоры. В основе этого эффекта пробиотиков лежат различные механизмы, среди которых прежде всего следует выделить их способность к конкуренции с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за места связывания с рецепторами энтероцитов;

- способность улучшать состояние кишечного эпителия путем стимуляции образования защитного слоя муцинов (в частности, за счет индукции экспрессии гена образования муцина кишечника), а также за счет способности пробиотиков восстанавливать нарушенную проницаемость эпителия [6, 9];

- способность к модуляции иммунного ответа; в основе этого эффекта пробиотиков лежит, очевидно, их влияние на продукцию цитокинов, фагоцитарную активность, продукцию антител и естественных киллеров;

- способность пробиотиков к регуляции моторики кишечника, причем проявляющаяся как в случае ее замедления, так и в случае усиления;

- способность пробиотиков улучшать всасывание лактозы, кальция (и тем самым повышать плотность костей), оказывать гипохолестеринемическое действие [8, 12, 13].

Указанная высокая физиологическая активность и выявленная в последние годы способность пробиотиков к профилактике и лечению кишечных инфекций, атопического дерматита и других заболеваний простимулировали разработку и организацию промышленного выпуска достаточно широкого спектра пробиотических продуктов, т.е. содержащих живые микробные культуры с доказанными пробиотическими свойствами. Лечебные эффекты кисломолочных и пробиотических продуктов в значительной мере сходны, причем пробиотические продукты включают значительное число кисломолочных. Вместе с тем не все кисломолочные продукты, в частности кефир, являются пробиотическими и, напротив, не все пробиотические продукты — кисломолочными. В частности, в последние годы созданы и пресные молочные продукты (молоко, «последующие» молочные смеси и др.), обогащенные пробиотиками, и немолочные продукты, содержащие пробиотические микроорганизмы, например каши. К отличительным признакам кисломолочных продуктов относятся их низкий рН и кислый вкус, что вовсе не обязательно для пробиотических продуктов.

Таким образом, сравнительная характеристика пробиотических и кисломолочных продуктов указывает на значительное сходство их биологических свойств и эффектов у здоровых и больных детей. Однако эти две группы продуктов не тождественны. Важно подчеркнуть, что данные литературы и собственные результаты указывают на существенные различия в профилактических и лечебных эффектах как между кисломолочными и пробиотическими продуктами, так и между отдельными видами в каждой из этих групп, что служит отражением существенных различий в свойствах и эффектах разных пробиотических и других микроорганизмов, входящих в состав указанных продуктов питания.

С этой точки зрения представляют интерес наши результаты, полученные в 2001 г., указывающие на значительные различия во влиянии отдельных кисломолочных (кефир, ряженка) и пробиотических (биокефир) продуктов на кишечную микрофлору здоровых детей раннего возраста [7]. Эти данные позволили авторам сформулировать положение о селективности действия отдельных кисло-

молочных продуктов и необходимости дальнейшего изучения этой селективности с целью направленного включения в питание младенцев тех или иных видов продуктов в зависимости от характера их действия на кишечную микрофлору и особенностей ребенка. Это положение нашло подтверждение в исследованиях сравнительной клинической эффективности кисломолочных и пробиотических продуктов у детей 3–14 лет с острыми кишечными инфекциями [8, 9, 22]. Было показано, что назначение детям данного возраста кефира в остром периоде острой кишечной инфекции препятствует прогрессированию нарушений микробиоценоза, однако не влияет на динамику клинических проявлений заболевания. Бифидосодержащие пробиотические продукты оказывают наибольший положительный эффект при инвазивных кишечных инфекциях. В то же время применение пробиотических продуктов, содержащих лактобактерии, следует признать оптимальным при острых кишечных инфекциях у детей 3–14 лет [8, 19].

Современное производство продуктов детского питания учитывает изложенные характеристики пробиотических штаммов, применяя их для создания инновационных кисломолочных продуктов, включающих про- и пребиотики. Например, детские йогурты «ФрутоНяня» обогащены *Bifidobacterium lactis* BB-12 (BB-12®) и инулином, биолакто «ФрутоНяня» содержат *L. acidophilus* LA-5® в количестве не менее 10⁷ КОЕ/г. В процессе изготовления детских кисломолочных продуктов «ФрутоНяня» используются высококачественные заквасочные культуры *Lactobacillus (bulgaris* и *acidophilus* соответственно) и *S. thermophilus*. Кроме того, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат инулин. В состав йогуртов и биолакто «ФрутоНяня» входят также натуральные пюре из фруктов и ягод, которые содержат пищевые волокна, органические кислоты, натуральные сахара, витамины и минеральные вещества, полезные для ребенка. Таким образом, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат в своем составе пре- и пробиотики, применение которых способствует укреплению здоровья человека, что доказано в многочисленных исследованиях. Кисломолочные продукты «ФрутоНяня» являются неадаптированными, разрешены в питании детей старше 8 мес. В качестве иллюстрации к изложенному можно привести результаты собственного проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по оценке эффективности йогурта «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую вирусную инфекцию. Анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов — йогуртов питьевых «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиками и пробиотиками, детьми старше

8 мес жизни способствовало улучшению пищеварения и нормализации моторики желудочно-кишечного тракта, нормализации состава микрофлоры после антибактериальной терапии, стимуляции синтеза таких защитных факторов, как секреторный иммуноглобулин А и лизоцим [4, 10, 20].

Таким образом, пробиотические и кисломолочные продукты в настоящее время представляют собой важные компоненты рационов детей раннего возраста

и могут использоваться как у практически здоровых детей, так и в качестве продуктов профилактического, а также лечебного питания. Многообразие используемых в указанных продуктах микроорганизмов, характеризующихся различными свойствами и эффектами, требует дальнейшего детального изучения профилактических и лечебных эффектов этих продуктов с целью максимальной оптимизации их использования в питании детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Лукьянова О.Л. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии 2014; 13(1): 89–95. [Borovik T.E., Ladodo K.S., Zakharova I.N., Roslavtseva E.A., Skvortsova V.A., Zvonkova N.G., Lukyanova O.L. Sour Milk Foodstuff in Infants Diet. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2014; 13(1): 89–95. (in Russ.)]
2. Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста: эволюция от традиционных к функциональным. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 133–140. [Faizullina R.A., Samorodnova E.A., Fedotova O.B. Dairy products in the nutrition of young children: the evolution from tradition to functionality. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(4): 133–140. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-133-140 (in Russ.)]
3. Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. Трудный пациент 2019; 17(1–2): 28–36. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children's diet: experience and prospects. Trudnyy patsiyent 2019; 17(1–2): 28–36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 (in Russ.)]
4. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(5): 80–86. [Komarova O.N., Havkin A.I. Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 80–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86 (in Russ.)]
5. Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2013; 744. [Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. Baby food. A guide for doctors. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2013; 744. (in Russ.)]
6. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: ФСП, 2006; 426. [Khavkin A.I. Microflora of the digestive tract. Moscow: FSP, 2006; 426. (in Russ.)]
7. Лактионова З.Г., Бушуев С.А., Шевелева С.А., Кузнецова Г.Г., Батищева С.Ю. и др. Место пробиотических продуктов в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(5): 73–76. [Kon I.Ya., Laktionova Z.G., Bushuev S.A., Sheveleva S.A., Kuznetsova G.G., Batishcheva S.Yu. et al. The place of probiotic products in the treatment of functional intestinal diseases in children. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2005; 4(5): 73–76. (in Russ.)]
8. Горелов А.В., Усенко Д.В., Елезова Л.И., Шевелева С.А., Буркин А.В., Кузнецова Г.Г. и др. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у де-
тей. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(2): 47–52. [Gorelov A.V., Usenko D.V., Elezova L.I., Sheveleva S.A., Burkin A.V., Kuznetsova G.G. et al. The use of probiotic products in the treatment of intestinal infections in children. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2005; 4(2): 47–52. (in Russ.)]
9. Усенко Д.В., Горелов А.В. Пробиотики и пробиотические продукты питания: возможности и перспективы применения. Вопросы современной педиатрии 2004; 3(2): 50–54. [Usenko D.V., Gorelov A.V. Probiotics and probiotic food products: possibilities and perspectives of their use. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2004; 3(2): 50–54. (in Russ.)]
10. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) — опыт и перспективы применения в клинической практике. Вопросы практической педиатрии 2017; 12(5): 25–34. [Khavkin A.I., Komarova O.N. Paediatric functional gastrointestinal disorders and microbiota. Voprosy prakticheskoi pediatrii (Clinical Practice in Pediatrics) 2017; 12(5): 25–34. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34 (in Russ.)]
11. Prodeus A., Niborski V., Schrezenmeir J., Gorelov A., Shcherbina A., Rumyantsev A. Fermented Milk Consumption and Common Infections in Children Attending Day-Care Centers: A Randomized Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63(5): 534–543. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001248
12. Uncuoglu A., Yologlu N., Simsek I.E., Uyan Z.S., Aydogan M. Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. Allergol Immunopathol (Madr) 2017; 45(6): 560–566. DOI: 10.1016/j.aller.2017.02.008
13. Berni Canani R., De Filippis F., Nocerino R., Laiola M., Paparo L., Calignano A. et al. Specific Signatures of the Gut Microbiota and Increased Levels of Butyrate in Children Treated with Fermented Cow's Milk Containing Heat-Killed *Lactobacillus paracasei* CBA L74. Appl Environ Microbiol 2017; 83(19): e01206-17. DOI: 10.1128/AEM.01206-17
14. Panahi S., Doyon C.Y., Després J.P., Pérusse L., Vohl M.C., Drapeau V., Tremblay A. Yogurt consumption, body composition, and metabolic health in the Québec Family Study. Eur J Nutr 2018; 57(4): 1591–1603. DOI: 10.1007/s00394-017-1444-9
15. Turchaninov D.V., Bovarskaya L.A., Bogdashin I.V., Bagrova L.V., Gotwald A.R., Kozubenko O.V. Influence of the regular intake of fermented milk products enriched by micronutrients on some indices of iron metabolism in adolescents involved in sports. Gig Sanit 2015; 94(9): 76–79.
16. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника и их диетологическая коррекция. В кн. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; 393–400. [Khavkin A.I. Intestinal microecology disorders and their nutritional cor-

- rection. In: Pediatric Clinical Dietetics Guidelines for Physicians. T.E. Borovik, K.S. Ladodo (eds). Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2008; 393–400. (in Russ.)]
17. *Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C.* Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1): 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454
 18. *Баранов А.А., Тутельян В.А., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Конь И.Я., Захарова И.Н., Хавкин А.И.* Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е издание, переработанное и дополненное). М.: СПР, 2018; 235. [*Baranov A.A., Tutelyan V.A., Borovik T.E., Skvortsova V.A., Kon' I.Ya., Zakharova I.N., Khavkin A.I.* National program for optimization of feeding of infants in the first year of life in the Russian Federation. Moscow: SPR, 2018; 235. (in Russ.)]
 19. *Камалова А.А.* Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей – тема для размышлений. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(6): 92–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–92–98 [*Kamalova A.A.* Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children – subject for thought. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 92–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–92–98 (in Russ.)]
 20. *Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец 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. *Voprosy detskoj dietologii* (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1): 29–37. (in Russ.)].
 21. *Хавкин А.И.* *Lactobacillus rhamnosus* GG и кишечная микробиота. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(2): 42–51. [*Khavkin A.I.* *Lactobacillus rhamnosus* GG and intestinal microbiota. *Voprosy detskoj dietologii* (Pediatric Nutrition) 2018; 16(2): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51 (in Russ.)]
 22. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. *Вопросы практической педиатрии* 2018; 13(5): 33–39. [*Komarova O.N., Khavkin A.I.* Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. *Voprosy prakticheskoi peditrii* (Clinical Practice in Pediatrics) 2018; 13(5): 33–39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39 (in Russ.)]

Поступила: 08.10.20

Received on: 2020.10.08

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.

Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования

Н.А. Геппе¹, Е.Г. Кондюрина², Н.Г. Колосова¹, Е.А. Яблокова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study

N.A. Geppe¹, E.G. Kondyurina², N.G. Kolosova¹, E.A. Jabloкова¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Цель. Изучение эффективности и безопасности имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в возрасте 3 – 6 лет.

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 190 пациентов в возрасте 3–6 лет: 95 пациентов получали ИПК в дозе 30 мг/сутки однократно в течение 5 суток, и 95 пациентов получали плацебо по той же схеме. Эффективность терапии оценивали по температуре тела, динамике отдельных симптомов заболевания по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ (Шкала) и частоте развития осложнений ОРВИ. Первичная конечная точка – срок уменьшения показателя Шкалы до 2-х баллов при условии наличия не более 1-го балла по отдельным подшкалам при нормализации температуры тела от начала лечения. Анализ безопасности проводился по оценке характера и частоты развития нежелательных явлений.

Результаты. Применение ИПК в дозе 30 мг/сутки достоверно ускоряет достижение целей по первичной конечной точке (среднее значение в группе ИПК – 91,79 ч (95% ДИ от 87,45 до 96,13), в группе плацебо – 100,12 ч (95% ДИ от 96,73 до 103,51)). В группе ИПК по сравнению с плацебо в среднем на 18,56 часов быстрее происходила нормализация температуры тела. Значительно ускорился регресс катаральных симптомов и симптомов интоксикации при применении ИПК: к 3-м суткам терапии средний показатель по Шкале для ИПК составил 5,22 балла и был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо со значением этого показателя 6,21 балла. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений не выявил статистически значимых различий между ИПК и плацебо. Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не являлось клинически значимым, не привело к отмене или изменению дозировки исследуемого препарата.

Выводы. Противовирусный препарат широкого спектра действия ИПК в дозе 30 мг/сут продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте 3–6 лет. Применение ИПК приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, ускоряет разрешение симптомов интоксикации и катаральных симптомов, уменьшает время выздоровления по сравнению с плацебо. ИПК характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, что позволяет рекомендовать препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

Ключевые слова: дети, грипп, ОРВИ, лечение, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Ингавирин®.

Для цитирования: Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 166–174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174

Study Goals. Assessment of the efficacy and safety of the Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide (IPA) in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 3–6 years.

Children Characteristics and Study Methods. The randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical study involving 190 patients aged 3–6 years was carried out as follows: 95 patients received IPA at 30 mg/day dose once for 5 days and 95 patients – placebo using the same pattern. The therapy efficacy was assessed by the body temperature, dynamics of the individual symptoms of the disease as per the Severity Scale for the patients with influenza and other acute respiratory viral infections (Scale) and the incidence rate of complications of the acute respiratory viral infections. The primary endpoint is the period of the score reduction on the Scale to 2 points, providing that there is not more than 1 score on the individual subscales with the body temperature normalization from the start of treatment. The safety analysis was carried out using the assessment of the nature and incidence rate of the adverse events.

Results. The IPA use at 30 mg/day dose significantly promotes the achievement of goals for the primary endpoint – the average value in the IPA group is 91.79 h (95% confidence interval – CI from 87.45 to 96.13), in the placebo group – 100.12 h (95% CI from 96.73 to 103.51). In the IPA group, the body temperature returned to normal by 18.56 h faster in average compared with the placebo. The regression of the catarrhal and intoxication symptoms was significantly promoted with the IPA use as follows: by the 3rd day of the therapy, the average score on the Scale was 5.22 points for IPA, and it was statistically significantly lower than that in the placebo group – 6.21 points. The comparative analysis of the incidence rate of adverse events did not reveal the statistically significant differences between IPA and placebo. None of the adverse events recorded was clinically significant, and none caused the cancellation or change in the dosage of the study drug.

Conclusions. IPA broad-spectrum antiviral drug at 30 mg/day dose has demonstrated the high efficacy in the treatment of the acute respiratory viral infections of various etiologies in children aged 3–6 years. The IPA use compared with the placebo causes the significant reduction of the fever period, accelerates the relief of the intoxication and catarrhal symptoms, and decreases the recovery time. The IPA is characterized by high tolerability and high safety, which allows to recommend the drug for the treatment of influenza and ARVI (acute respiratory viral infections) in children from 3 years of age.

Key words: children, influenza, ARVI, treatment, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, Ingavirin®.

For citation: Heppel N.A., Kondyurina E.G., Kolosova N.G., Jablokhova E.A. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65(6): 166–174 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) является наиболее распространенным заболеванием во всем мире, независимо от возраста. По данным ВОЗ ежегодно гриппом болеет около 1 млрд человек, а от респираторных заболеваний, ассоциированных с гриппом, умирают до 650 000 человек в год [1].

Повторные эпизоды ОРВИ наблюдаются у 25% детей в возрасте до 1 года и у 18% детей 1–4 лет жизни [2]. Современный критерий диагностики повторяющихся ОРВИ – частота эпизодов в течение одного года жизни. Ключевым фактором риска развития частых ОРВИ служит ранний контакт динамично формирующейся иммунной системы ребенка в первые годы жизни с различными респираторными вирусами. Отмечается, что у детей с частыми ОРВИ (5–6 раз и более в год) в большинстве случаев отсутствуют диагностируемые нарушения иммунитета, поэтому именно возрастные морфофункциональные аспекты иммунного ответа служат факторами, определяющими риск возникновения и течения ОРВИ у детей раннего возраста [2].

Под руководством С. Russel [3] в Центре изучения воспаления совместно с кафедрой детской жизни и здоровья Эдинбургского университета (Великобритания) проведен систематический обзор литературы с подробным сравнительным описанием системного и локального звеньев иммунной реакции в отношении респираторных вирусов в организме детей и взрослых. Отмечается, что начало иммунной реак-

ции в ответ на проникновение возбудителя ОРВИ у взрослых заключается в развитии нейтрофильного ответа с нарастанием выработки провоспалительных цитокинов для активации клеточного и гуморального иммунитета. В дальнейшем формируется иммунный ответ по Th1-типу: Т-лимфоциты CD8⁺ и CD4⁺ осуществляют вируснейтрализующее действие. Завершающий этап противовирусного иммунного ответа – активация В-клеточного звена с выработкой иммуноглобулинов IgG и IgA и дифференцировка Т- и В-клеток памяти с целью формирования долгосрочного иммунитета. Показано, что любая ОРВИ у детей в возрасте до 6 лет в исходе естественного течения завершается формированием неполного иммунитета и риском реинфицирования.

Отличиями иммунного ответа детского организма на инфицирование респираторными вирусами служат повышенный уровень эозинофилов, который сохраняется на протяжении нескольких недель [4, 5], Т-лимфоцитопения, в том числе относительный дефицит CD8⁺, CD4⁺, CD3⁺ [6–8] в результате Т-клеточного апоптоза в ответ на проникновение вируса, а также нарушение процесса дифференцировки Т-лимфоцитов CD8⁺ в клетки памяти [9]. Незавершенное формирование иммунной системы у детей в возрасте до 3 лет приводит к низкому уровню ключевых защитных Т-клеточных цитокинов противовирусного ответа IL-4 и IL-10 [10], а также сопровождается дефектами дифференцировки В-лимфоцитов в клетки памяти, продуцирующие IgA, что существенно снижает напряженность постинфекционного иммунитета [11].

По данным метаанализа, проведенного в 2019 г. группой А. Matsuno [12] из Университета Сан-Паулу (Бразилия), к наиболее распространенным возбудителям ОРВИ у детей младшего возраста относятся риновирус (85,6%), респираторно-синцитиальный вирус (59,8%), бокавирус (23,7%), метапневмовирус (17,8%), коронавирус (11,4%), аденовирус (10,6%), вирусы парагриппа (10,2%), вирусы гриппа (8,5%). При этом респираторное заболевание нередко носит характер ко-инфекции несколькими вирусами у пациентов детского возраста. И в 55–78% случаев одновременно выделяется несколько возбудителей ОРВИ [12, 13].

Установлено, что на фоне инфекционно-воспалительного процесса в клетках эпителия дыхательного тракта и эндотелиоцитах прилегающих сосудов значительно повышается экспрессия молекул адгезии (в частности, ICAM-1), которые служат рецепторами

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686
e-mail: gerpe@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5071-9302

Яблокова Екатерина Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-3364-610X

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Кондюрина Елена Геннадьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3250-3107

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

прикрепления 90% риновирусов [14]. Не исключено, что данный молекулярный механизм может быть объяснением формирования смешанных инфекций и длительного воспалительного процесса в тканях респираторного тракта даже после купирования клинических проявлений ОРВИ.

Опасность гриппа и других ОРВИ обусловлена риском развития вторичных бактериальных осложнений и микст-инфекций, которые протекают значительно тяжелее и дольше, чем моноинфекции, что может иметь особое значение у детей дошкольного возраста [12, 13]. Среди долгосрочных последствий перенесенных ОРВИ у детей раннего возраста многие исследователи отмечают накопительные риски, связанные с формированием острого и хронического воспалительного статуса в тканях респираторного тракта, которые в дальнейшем могут реализоваться в атопические состояния — бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит [14, 15].

Таким образом, потребность в безопасном противовирусном препарате с широким спектром противовирусной активности для детей с ОРВИ остается клинически значимой проблемой.

Низкое распространение систем раннего типирования вируса, высокая частота ко-инфекции несколькими вирусами в рамках одного эпизода ОРВИ, малый арсенал противовирусных препаратов прямого действия (осельтамивир, занамивир) затрудняют возможности раннего начала этиотропной терапии и медикаментозной профилактики. К потенциальным препаратам с широким спектром противовирусной активности относится имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК, Ингавирин®), который успешно применяется с 2008 г. в клинической практике для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей с 7 лет. Возможность использования ИПК для лечения детей 3–6 лет обусловлена накопленным положительным опытом ее применения у взрослых и детей 7–17 лет для лечения респираторных вирусных инфекций [16–20]. Механизм действия ИПК реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Кроме того, ИПК оказывает противовоспалительное действие, обусловленное подавлением продукции TNF- α , IL-1 β и IL-6 и снижением активности миелопероксидазы [16].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности ИПК в дозе 30 мг/сут в сравнении с плацебо при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 3–6 лет.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на базе 11 центров Российской Федерации по оценке клинической эффективности и безопасности ИПК в суточ-

ной дозе 30 мг у детей в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими ОРВИ на фоне стандартной терапии. Период проведения исследования: с января по июнь 2016 г. После получения письменного информированного согласия от родителя/усыновителя пациента проводились процедуры скрининга среди амбулаторных и стационарных пациентов.

В исследование включили 190 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет с диагнозом грипп или ОРВИ неосложненного, среднетяжелого течения, установленным клинически на основании наличия у пациента температуры тела $\geq 37,5$ °C, не менее одного из проявлений интоксикационного синдрома (головная боль, недомогание, миалгия, боль в глазных яблоках) и не менее одного из проявлений катарального синдрома (боль в горле, ринорея, кашель, заложенность носа).

В исследование не включали детей с осложненным течением заболевания, с признаками развития вирусной пневмонии, перенесенными за неделю до включения в исследование инфекционными заболеваниями, часто болеющих, имеющих в анамнезе бронхиальную астму, повышенную судорожную активность, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию, туберкулез, сахарный диабет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, дефицит сахаразы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, наследственные нарушения всасывания глюкозы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышенную чувствительность к компонентам препарата Ингавирин®, и не принимающих участие в любом другом клиническом исследовании в последние 90 дней до включения в данное исследование.

У всех пациентов брали мазок со слизистой оболочки носоглотки для определения вирусного возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При соответствии пациента критериям включения/невключения осуществляли рандомизацию (Визит 1) в одну из двух исследуемых групп (ИПК или плацебо). Содержимое одной капсулы необходимо было растворить в 50–70 мл воды или яблочного сока комнатной температуры с обязательным размешиванием в течение 20 с и принимать внутрь в течение 5 сут (Визит 1 — Визит 5), каждый день в одно и то же время независимо от приема пищи на фоне разрешенной стандартной симптоматической терапии. Первый прием препарата осуществлялся не позднее 48 ч от появления первых симптомов заболевания, рандомизация и последующий первый прием препарата — не позднее 12 ч от начала визита-скрининга.

Разрешенными в рамках исследования были детоксикационная терапия (обильное питье); жаропонижающие средства, содержащие в составе один активный компонент — парацетамол или ибупрофен,

в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению при повышении температуры тела $\geq 38,5$ °C или независимо от уровня лихорадки при выраженных явлениях интоксикации, признаках централизации кровообращения; ирригационная терапия полости носа изотоническими стерильными растворами морской воды или 0,9% раствора натрия хлорида, полоскание полости рта антисептическими средствами растительного происхождения, применение препаратов на основе амброксола, первоцвета или подорожника.

Критериями оценки эффективности служили температура тела (измерения в интервале 8–11 ч утром и в 20–23 ч вечером). Динамику симптомов (чихание, ринорея, заложенность носа, кашель, недомогание, озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, першение, охриплость, лихорадка) оценивали по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ, предложенной J.A. Taylor и соавт. [21] (на 1–6-й день от момента рандомизации). Выраженность симптомов оценивали в баллах: отсутствие симптома – 0; умеренная тяжесть – 1 балл; выраженная тяжесть – 2 балла; тяжелая степень – 3 балла. Суммарный результат варьировал от 0 до 36 баллов.

Визит 7 проводили в форме телефонного контакта на 14 ± 1 день от начала приема препарата с целью оценки поздних осложнений гриппа и других ОРВИ и нежелательных явлений после приема препарата. Наблюдение за появлением осложнений гриппа и других ОРВИ осуществляли на протяжении всего исследования.

Первичным критерием эффективности служили сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам при нормализации температуры тела от начала лечения, измеряемые в часах. Под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37 °C без подъема в последующие дни до Визита 7.

Вторичными критериями эффективности были сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 0 баллов к Визитам 2, 3, 4, 5 и 6; сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах; доля пациентов с нормализацией температуры тела к Визитам 2, 3, 4, 5 и 6; доля пациентов с осложнениями и тяжелыми осложнениями гриппа и других ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 14-й дни от момента начала лечения; сроки развития осложнений гриппа и других ОРВИ от момента начала лечения.

При определении размера выборки пациентов исходили из априорного уровня значимости альфа 0,05, уровня бета-ошибки 0,2, мощности исследования 80%, предполагая нормальность распределения исследуемых переменных и учитывая соотношение

численности групп 1:1 для выявления истинных различий в исчезновении всех симптомов гриппа и других ОРВИ не менее 0,25 сут (superiority trial). Таким образом, в исследование необходимо было включить не менее 180 пациентов (по 90 пациентов в каждую из двух групп). С учетом возможного выбывания из исследования 5% рандомизированных пациентов выборка составила 190 пациентов.

Статистический анализ полученных данных проведен для ИТТ-популяции (Intention-to-treat population; все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата) и РР-популяции (Per protocol population; все рандомизированные пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом) пациентов.

Описательный анализ количественных и порядковых данных проведен с расчетом среднего арифметического с указанием стандартного отклонения, 95% доверительных интервалов (ДИ). После проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с повторными измерениями был выполнен расчет статистической значимости модели по критериям Ливиня, Бартлета (ANOVA) с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по *t*-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями Фридмана, Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни и Вилкоксона. Тестирование статистических гипотез о случайном распределении номинативных переменных между изучаемыми группами выполнено с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. При проведении анализа данных, представлявших тип переменных «время до наступления события» (time-to-event), использован метод Каплана–Мейера, логарифмический ранговый критерий и/или регрессия Кокса. Для всех двусторонних статистических тестов был установлен пороговый уровень альфа-ошибки 0,05.

Результаты

Всего в исследовании скринированы 190 пациентов: 95 пациентов рандомизированы в группу ИПК и 95 пациентов в группу плацебо (рисунок). Статистически значимые различия между группами по демографическим и антропометрическим характеристикам (пол, возраст, рост, масса тела) не выявлены. Досрочно завершили участие в исследовании 2 пациента: 1 пациент из группы ИПК (отзыв информированного согласия) и 1 из группы плацебо (необходимость назначения антибактериальной терапии) в соответствии с критериями исключения. Таким образом, ИТТ-популяция (популяция безопасности) составила 190 пациентов, а РР-популяция (популяция эффективности) – 188 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет.

Респираторные вирусы определены в ИТТ-популяции у 58 (61,05%) пациентов группы ИПК и у 55 (57,89%) пациентов группы плацебо (см. таблицу).

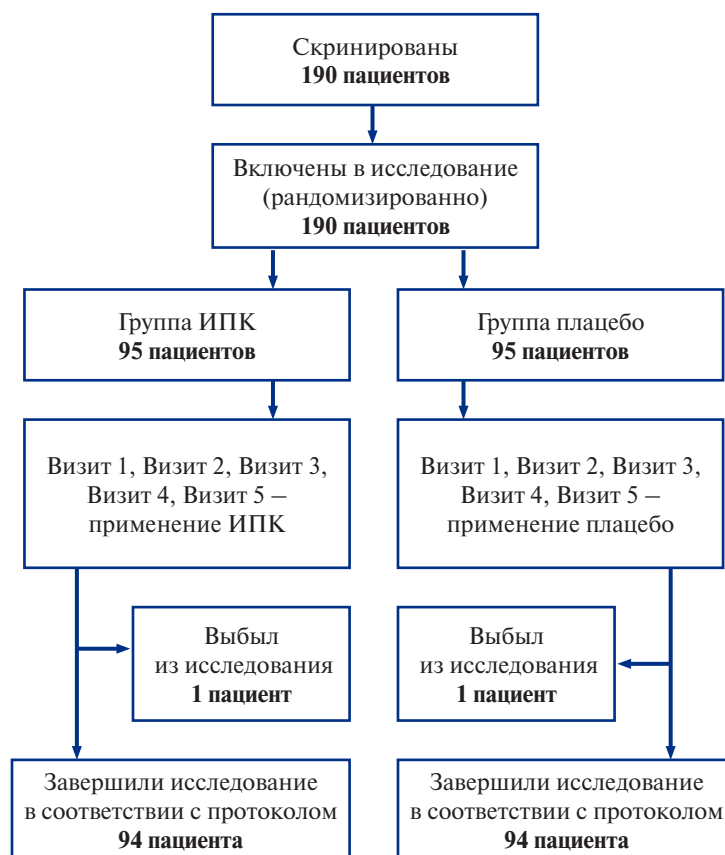


Рис. Схема распределения пациентов

Fig. Patient distribution chart

В структуре вирусов в группе ИПК и плацебо преобладали соответственно (в процентах от числа случаев обнаружения вирусов в соответствующей группе пациентов): риновирус (35,82 и 35,00%), грипп А (17,91 и 20,00%) и респираторно-синцитиальный вирус (13,43 и 13,33%). Кроме того, выявлялись вирус гриппа В, парагриппа 1-го и 2-го типов, коронавирус, аденовирус, бокавирус, метапневмовирус.

Оценка эффективности по первичной конечной точке, представляющей интегральный показатель клинического выздоровления пациентов, показала, что средние сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам и нормализации температуры в группе ИПК составили 91,79 ч (95% ДИ от 87,45 до 96,13) и были статистически значимо ниже данного показателя в группе плацебо, составившего 100,12 ч (95% ДИ от 96,73 до 103,51).

Данные по вторичным конечным точкам также продемонстрировали быстроту и выраженность положительных клинически значимых изменений на фоне применения ИПК. Средние сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения в группе ИПК составили 65,07 ч (95% ДИ от 59,56 до 70,58) и были статистически значимо ниже данного показателя в группе пла-

цебо — 83,63 ч (95% ДИ от 78,23 до 89,03). При этом нормализации температуры тела к Визиту 3 в утренние часы в группе ИПК достигли 28 (29,79%) пациентов, что статистически значимо больше, чем в группе плацебо — 11 (11,7%) пациентов ($p < 0,05$), а число пациентов с нормализацией температуры тела к Визиту 3 в вечерние часы в группе ИПК составило 35 (37,23%) по сравнению с группой плацебо — 14 (14,89%) пациентов ($p < 0,05$).

У пациентов РР-популяции с исходной температурой тела больше 38°C , т.е. представляющих подгруппу с исходно более выраженной лихорадкой, ИПК также показал превосходство по сравнению с плацебо в отношении сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения: 49,08 ч (95% ДИ от 44,04 до 54,11), что статистически значимо меньше, чем в группе плацебо — 60,80 ч (95% ДИ от 54,16 до 67,44).

Средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ на Визите 0/Визите 1 составил $10,42 \pm 2,56$ балла у пациентов группы ИПК и $10,93 \pm 3,73$ балла у пациентов группы плацебо. Динамика разрешения отдельных симптомов респираторной инфекции показала, что средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния к Визиту 3 в группе ИПК составил 5,22 (95% ДИ от 4,69 до 5,74) балла и был статистически значимо

Таблица. Количество пациентов в группах терапии ИТТ-популяции с определенным видом вируса ОРВИ или гриппа или их сочетанием**Table. The number of patients in the ITT population therapy groups with a specific type of ARVI or influenza virus or their combination**

Вирус	ИПК	Плацебо
Аденовирус	1 (1,05%)	1 (1,05%)
Аденовирус человека типа В, С, Е	2 (2,11%)	5 (5,26%)
Бокавирус	0	1 (1,05%)
Коронавирус человека	3 (3,16%)	3 (3,16%)
Метапневмовирус	5 (5,26%)	2 (2,21%)
Респираторно-синцитиальный вирус	5 (5,26%)	6 (6,32%)
Риновирус человека	18 (18,95%)	19 (20%)
РНК вируса гриппа А	9 (9,47%)	10 (10,53%)
РНК вируса гриппа В	2 (2,11%)	2 (2,11%)
РНК парагриппа 1 типа	2 (2,11%)	1 (1,05%)
РНК парагриппа 2 типа	2 (2,11%)	0
Метапневмовирус + риновирус	2 (2,11%)	0
Метапневмовирус + респираторно-синцитиальный вирус	1 (1,05%)	0
Респираторно-синцитиальный вирус + коронавирус	1 (1,05%)	0
Респираторно-синцитиальный вирус + риновирус	1 (1,05%)	1 (1,05%)
Риновирус + аденовирус	1 (1,05%)	0
РНК вируса Гриппа А + респираторно-синцитиальный вирус	1 (1,05%)	1 (1,05%)
РНК вируса Гриппа А + риновирус человека	2 (2,11%)	0
Метапневмовирус + коронавирус	0	1 (1,05%)
Риновирус + аденовирус типа В, С и Е	0	1 (1,05%)
РНК вируса гриппа А + аденовирус типа В, С и Е	0	1 (1,05%)
Всего пациентов с вирусом	58 (61,05%)	55 (57,89%)
Пациенты без вируса	37 (38,95%)	40 (42,11%)

ниже, чем в группе плацебо, который составил 6,21 (95% ДИ от 5,69 до 6,73) балла ($p < 0,05$ для U-критерия Манна–Уитни). В ходе исследования не наблюдались осложнения течения гриппа и других ОРВИ.

В ходе исследования зарегистрировано 15 нежелательных явлений: 11 (11,58%) у 5 пациентов группы ИПК и 4 (4,21%) у 3 пациентов группы плацебо. Легкой степени тяжести были 10 нежелательных явлений (8 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). У 5 детей нежелательные явления характеризовались средней степенью тяжести (3 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). Связь 8 нежелательных явлений с исследуемым препаратом классифицирована исследователями как возможная (6 после приема ИПК и 2 после приема плацебо) и связь 7 нежелательных явлений с исследуемым препаратом была оценена как сомнительная (5 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). Большая часть (5) нежелательных явлений представляла собой различные проявления кашля, 4 – насморка, 2 нежелательных явления

были связаны с заложенностью носа, 2 представляли собой жесткое дыхание. Одно нежелательное явление представляло собой чихание и одно – острую респираторную вирусную инфекцию средней степени тяжести. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного клинически значимого нежелательного явления и ни одного случая досрочного прекращения участия пациентов в исследовании вследствие развития нежелательного явления и клинически значимого нежелательного явления, ассоциированных с исследуемым препаратом. Кроме того, ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не привело к отмене или изменению дозировки исследуемого препарата. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений/клинически значимых нежелательных явлений, показателей жизненно важных функций, частоты отклонений по показателям физикального осмотра не выявил статистически значимых различий между основной группой и плацебо.

Обсуждение

Развитие ОРВИ у детей раннего возраста с физиологически незавершенным формированием системы иммунитета разворачивается на фоне относительной недостаточности местного и системного Т-клеточного ответа и реализации компенсаторных механизмов местного неспецифического, а также местного и системного гуморального звеньев иммунитета [3]. В детской популяции неспецифический локальный иммунный ответ на фоне ОРВИ характеризуется накоплением в слизистой оболочке по всей длине респираторного тракта активированных эозинофилов, продуцирующих провоспалительные факторы лейкотриен С₄, эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin, EDN) и эозинофильный катионный белок (eosinophil cationic protein, ECP) [4, 5, 22, 23]. Системная иммунная реакция сопровождается более высоким, чем у взрослых уровнем провоспалительных цитокинов IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13, что приводит к активации проатопических Т-хелперов второго типа (Th2) [7, 24–26], обуславливающих усиление интоксикационного синдрома при ОРВИ и формирование сенсibilизации. Известно, что при инфицировании детей в возрасте от 1 мес до 8 лет респираторными вирусами может наблюдаться снижение продукции протективного интерферона IFN- γ [24, 27, 28], обуславливающее длительный и интенсивный инфекционно-воспалительный процесс, в частности при микст-вирусных инфекциях [12, 13].

В данном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности ИПК в возрастной популяции у детей 3–6 лет.

В этиологической структуре возбудителей наиболее часто у пациентов в обеих группах обнаруживались риновирус – у 18 (18,95%) пациентов в группе ИПК и 19 (20%) пациентов в группе плацебо, вирус гриппа А – у 9 (9,47%) пациентов в группе ИПК и 10 (10,53%) пациентов в группе плацебо. При этом у 9,47% пациентов в группе ИПК и 5,26% пациентов в группе плацебо одновременно выявляли несколько типов вирусов. Зарегистрированы следующие сочетания возбудителей: вирус гриппа А + респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа А + риновирус, вирус гриппа А + аденовирус, коронавирус + + респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус + + метапневмовирус, метапневмовирус + риновирус человека, метапневмовирус + респираторно-синцитиальный вирус, респираторно-синцитиальный вирус + риновирус, риновирус + аденовирус. Таким образом, применение и оценка эффектов ИПК изучались в условиях гетерогенной вирусной палитры, отражающей реальную практику с ограниченными возможностями типирования возбудителя ОРВИ.

Высокую клиническую эффективность ИПК в отношении скорости купирования лихорадочного

синдрома демонстрирует разница средних сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения в группе ИПК и плацебо, составляющая 18,56 ч (95% ДИ от 10,84 до 26,28). В группе ИПК по сравнению с плацебо уже к утренним часам 3-х суток терапии наблюдалась в 2,5 раза большая доля пациентов, у которых достигнута стойкая нормализация температуры тела до завершения периода наблюдения ($p < 0,05$ для двустороннего точного критерия Фишера). Регресс катаральных проявлений и симптомов интоксикации при применении ИПК также значительно ускорился при оценке по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ: к 3-м суткам терапии в группе ИПК средний показатель составил 5,22 балла и был статистически значимо ниже соответствующего показателя 6,21 балла в группе плацебо, при этом в группе ИПК наблюдалось примерно двукратное уменьшение средней величины данного показателя по сравнению с исходным значением до начала терапии. На протяжении периода терапии препарат ИПК также продемонстрировал преимущество при сравнении с плацебо по следующим вторичным критериям эффективности: сроки уменьшения лихорадки, сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах; средняя температура тела к Визитам 3, 4 и 5; доля пациентов с нормализацией температуры тела к Визитам 3, 4 и 5; средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ к Визитам 3 и 4. Анализ полученных данных показывает устойчивую согласованность динамики отдельных клинических эффектов ИПК, а достигнутое статистически значимое различие между группой ИПК и плацебо по среднему значению сроков уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам и при одномоментной нормализации температуры тела ($p < 0,05$) служит подтверждением превосходства ИПК по сравнению с плацебо в отношении ускорения срока полного выздоровления ребенка, фактически к 3–4-м суткам от начала лечения.

В ходе исследования не зарегистрированы осложнения течения гриппа и других ОРВИ. Препарат ИПК в суточной дозе 30 мг обладает хорошим профилем безопасности у пациентов в возрасте от 3 до 6 лет.

Таким образом, в исследуемой группе детей 3–6 лет ИПК зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в условиях ОРВИ гетерогенной природы. В связи с этим включение ИПК в арсенал противовирусных препаратов для применения у детей раннего возраста при гриппе и ОРВИ является обоснованным с клинических позиций и хорошо согласуется с разрабатываемыми комплексными подходами терапии, учитывающими внутренние и внешние факторы для оценки прогноза развития вирусного инфекционного процесса и долгосрочных

последствий заболевания, с использованием противовирусных, противовоспалительных средств и других групп противомикробных препаратов.

Заключение

Противовирусный препарат ИПК в суточной дозе 30 мг продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей

в возрасте 3–6 лет. Прием ИПК приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, ускоряет разрешение симптомов интоксикации и катаральных проявлений, ускоряет выздоровление по сравнению с плацебо, а также характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности, что позволяет рекомендовать препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>.
- Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 34(3): 421–429. DOI: 10.1007/s10096-014-2261-1 2
- Russell C.D., Unger S.A., Walton M., Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(2): 481–502. DOI: 10.1128/cmr.00090-16
- Lindemans C.A., Kimpen J.L.L., Luijk B., Heidema J., Kanters D., van der Ent C.K., Koenderman L. Systemic eosinophil response induced by respiratory syncytial virus. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(3): 409–417. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03084.x
- Kawasaki Y., Hosoya M., Kanno H., Suzuki H. Serum regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted concentrations and eosinophils in respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics Inter* 2006; 48(3): 257–260. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2006.02199.x
- Larrañaga C.L., Ampuero S.L., Luchsinger V.F., Carrión F.A., Aguilar N.V., Morales P.R., Avendaño L.F. Impaired Immune Response in Severe Human Lower Tract Respiratory Infection by Respiratory Syncytial Virus. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(10): 867–873. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181a3ea71
- Brand H.K., Ferwerda G., Preijers F., de Groot R., Neeleman C., Staaf F.J.T., Hermans P.W.M. CD4+ T-cell counts and interleukin-8 and CCL-5 plasma concentrations discriminate disease severity in children with RSV infection. *Pediatr Res* 2012; 73(2): 187–193. DOI: 10.1038/pr.2012.163
- Brand H.K., Ahout I.M.L., de Ridder D., van Diepen A., Li Y., Zaalberg M., Staaf F.J.T. Olfactomedin 4 Serves as a Marker for Disease Severity in Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *PLOS ONE* 2015; 10(7): e0131927. DOI: 10.1371/journal.pone.0131927
- De Souza A.P.D., de Freitas D.N., Antunes Fernandes K.E., D'Avila da Cunha M., Antunes Fernandes J.L., Benetti Gas-sen R., Stein R.T. Respiratory syncytial virus induces phosphorylation of mTOR at ser2448 in CD8 T cells from nasal washes of infected infants. *Clin Exp Immunol* 2015; 183(2): 248–257. DOI: 10.1111/cei.12720
- Reed J.L., Welliver T.P., Sims G.P., McKinney L., Vellozo L., Avendano L., Welliver R.C. Innate Immune Signals Modulate Antiviral and Polyreactive Antibody Responses during Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis* 2009; 199(8): 1128–1138. DOI: 10.1086/597386
- Habibi M.S., Jozwik A., Makris S., Dunning J., Paras A., DeVincenzo J.P., Chiu C. Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B-Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(9): 1040–1049. DOI: 10.1164/rccm.201412-2256oc
- Matsuno A.K., Gagliardi T.B., Paula F.E., Luna L.K.S., Jesus B.L.S., Stein R.T. et al. Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. *PLoS One* 2019; 14(6): e0217744. DOI: 10.1371/journal.pone.0217744
- Soudani N., Caniza M.A., Assaf-Casals A., Shaker R., Lteif M., Su Y., Tang L. et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol* 2019; 91(7): 1191–1201. DOI: 10.1002/jmv.25432
- De Corso E., Lucidi D., Cantone E., Ottaviano G., Di Cesare T., Seccia V. et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(11): 68. DOI: 10.1007/s11882-020-00967-9
- Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Yang C.F., Soong W.J. A longitudinal study on early hospitalized airway infections and subsequent childhood asthma. *PLoS One* 2015; 10(4): e0121906. DOI: 10.1371/journal.pone.0121906
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин® (ЛСР-006330/08, ЛП-002968, ЛП-006482). [Patient information leaflet of Ingavirin/ (in Russ.)] <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>
- Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Зряч-кин Н.И., Ситников И.Г., Перминова О.А. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии 2015; 10(5): 21–28. [Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Kuznetsov V.I., Zryachkin N.I., Sitnikov I.G., Perminova O.A. et al. New possibilities in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2015; 10(5): 21 – 28. (in Russ.)]
- Генне Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Перминова О.А., Мартынова Г.П. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия 2016; 95(2): 96–103. [N.A. Geppe N.A., Teplyakova E.D., Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Perminova O.A., Martynova G.P. et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatr* 2016; 95(2): 96 – 103. (in Russ.)]
- Фарбер И.М., Генне Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Арнаутов В.С., Глобенко А.А. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 115–120. [Farber I.M., Geppe N.A., Reikhart D.V., Nebolsin V.E., Arnau-tov V.S., Globenko A.A. Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2):115–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-115-120 (in Russ.)]

20. *Genne N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G.* Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии 2020; 15(3): 106–114. [*Genne N.A., Malakhov A.B., Kondyurin E.G.* Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2020; 15(3): 106–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114(in Russ.)]
21. *Taylor J.A., Weber W.J., Martin E.T., McCarty R.L., Englund J.A.* Development of a symptom scores for clinical studies to identify children with a documented viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Res* 2010; 68(3): 252–257. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e9f3a0
22. *Kim H.H., Lee M.H., Lee J.S.* Eosinophil Cationic Protein and Chemokines in Nasopharyngeal Secretions of Infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis and Non-RSV Bronchiolitis. *J Korean Med Sci* 2007; 22(1): 37. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.1.37
23. *Dimova-Yaneva D., Russell D., Main M., Brooker R.J., Helms P.J.* Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 555–558. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1918.x
24. *Ye Q., Shao W.-X., Shang S.-Q., Pan Y.-X., Shen H.-Q., Chen X.-J.* Epidemiological characteristics and immune status of children with Respiratory Syncytial Virus. *J Med Virol* 2014; 87(2): 323–329. DOI: 10.1002/jmv.24047
25. *Mella C., Suarez-Arrabal M.C., Lopez S., Stephens J., Fernandez S., Hall M.W., Mejias A.* Innate Immune Dysfunction is Associated with Enhanced Disease Severity In Infants with Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Infect Dis* 2012; 207(4): 564–573. DOI: 10.1093/infdis/jis721
26. *Diaz P.V., Pinto R.A., Mamani R., Uasapud P.A., Bono M.R., Gaggero A.A., Goecke A.* Increased Expression of the Glucocorticoid Receptor in Infants with RSV Bronchiolitis. *Pediatrics* 2012; 130(4): e804–e811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160
27. *Hattori S., Shimojo N., Mashimo T., Inoue Y., Ono Y., Kohno Y. et al.* Relationship between RANTES polymorphisms and respiratory syncytial virus bronchiolitis in a Japanese infant population. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64(3): 242–245.
28. *Chung H.L., Park H.J., Kim S.Y., Kim S.G.* Age-related difference in immune responses to respiratory syncytial virus infection in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(2): 94–99. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00501.x

Поступила: 02.11.20

Received on: 2020.11.02

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.

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне стандартной терапии»:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России;
МБУЗ «Городская детская клиническая больница №5 г. Пермь»;
МБУЗ «Детская городская поликлиника №4 г. Ростова-на-Дону»;
ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»;
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2020 г.

Агарков Н.М., Чурносоев М.И., Осипова О.А., Шарапова О.В., Модестов А.А., Коровин Е.Н., Эккерт Н.В. Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных 6, 34

Азовский Д.К., Лекманов А.У., Пилютик С.Ф. «Острая кожная недостаточность» — термин, который необходимо потерять 1, 133

Аксенова М.Е., Повилайтите П.Э., Конькова Н.Е., Длин В.В. Диагностическое значение экспрессии коллагена IV типа в почечных гломерулах при синдроме Альпорта 6, 42

Алексян К.В., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Николаева М.Н., Попова Е.Ю., Галстян Л.А. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом 4, 108

Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни 2, 15

Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Песенкина А.А. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей 4, 5

Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Новая активная элиминационно-ирригационная интраназальная терапия как патогенетически обоснованный метод профилактики и лечения рецидивирующего и хронического риносинусита 4, 170

Балакирева Е.А., Слепухина А.В., Сериков П.В., Пученкова О.А., Михарева В.М., Багреева Ю.А. Нутритивная поддержка ребенка со спинальной мышечной атрофией Верднига—Гоффмана. Клинический случай 6, 72

Балашова Е.А., Мазур Л.И., Перстенева Н.П. Диагностическая ценность содержания гемоглобина в ретикулоцитах при установлении дефицита железа у доношенных детей первого года жизни 3, 44

Балашова Е.А., Мазур Л.И., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей 1, 51

Балева Л.С., Сипягина А.Е. Экологическая педиатрия — актуальная проблема современности 6, 6

Балыкова Л.А., Глотов А.С., Ивянский С.А., Широкова А.А., Солдатов О.М., Гришуткина И.А., Варлашина К.А., Краснопольская А.В. Связь между изменениями артериального давления и морфофункциональной перестройкой сердца у юных атлетов 2, 62

Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н. Динамика заболеваемости у девушек 15–17 лет в Российской Федерации 3, 100

Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н. Динамика заболеваемости юношей 15–17 лет в Российской Федерации 2, 80

Бельмер С.В., Вольнец 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 гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1 4, 150

Бельмер С.В., Вольнец 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 гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2 5, 100

Бельмер С.В., Вольнец 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 гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3 6, 133

Блохин Б.М., Никифоров В.В. Научная рецензия клинических исследований: важна ли объективность? 1, 105

Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа 3, 160

Варламов Е.Е., Асманов А.И., Пампура А.Н. Хирургическая коррекция патологии полости носа у детей с аллергическим ринитом: влияние на качество жизни 4, 117

Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А. Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной аденолейкодистрофии 2, 104

Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Николаева Е.А., Сайфуллина Р.М., Шакирова А.Р. Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание у мальчика 4 лет 2, 86

Волынец Г.В., Никитин А.В. Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина 1, 11

Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Алажилия у детей 2, 108

Волынец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему 4, 47

Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Куринная О.С., Кравец В.С., Колотий А.Д., Демидова И.А., Шаронин В.О., Юров Ю.Б., Юров И.Ю. Синдром дисомии хромосомы Y (47,XYY) у детей с умственной отсталостью, нарушениями полового развития и различными аномалиями генома: молекулярно-цитогенетические исследования 2, 40

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исторический обзор 3, 25

Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Зубкова К.А., Гордеева О.Б., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Журкова Н.В., Сдвигова Н.А., Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А. Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции 1, 110

Генпе Н.А., Горелов А.В., Шамшева О.В., Ситников И.Г., Ситникова Е.П., Стешин В.Ю., Мельникова И.М., Черная Н.Л., Вотякова О.И., Эгамова И.Н., Лукашова Л.В., Яковлева Л.В., Коваленко Т.В., Великорецкая М.Д., Кудряшова М.А. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования 3, 109

Генпе Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования 6, 166

Гизингер О.А. Использование гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascorphillum nodosum* в терапии острого риносинусита 2, 133

Глазачев О.С., Генпе Н.А., Тимофеев Ю.С., Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Запара М.А., Чебышева С.Н. Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипоксии — путь оптимизации применения гипоксических тренировок у детей 4, 78

Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н. Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинко-иммунологических исследований 2, 28

Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста 3, 121

Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. Гипераммониемия в практике неонатолога 6, 98

Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития 5, 7

Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Возраст матери как фактор риска врожденных пороков развития 2, 34

Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции 1, 37

Денисенко В.Б., Симованьян Э.М. Клинко-иммунологическая характеристика детей с врожденными инфекциями и перинатальным контактом по ВИЧ с учетом их ВИЧ-статуса 3, 78

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 5, 66

Доброванов А., Дмитриев Д., Дмитриева Е., Гуштыянова Л. Трудности диагностики и лечения болезни Кавасаки у детей 6, 122

Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Зорина И.Е., Богорад А.Е. Опыт курсового применения анти-IgE-терапии при бронхиальной астме у детей 6, 116

Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра 3, 11

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кочнева Л.Д., Гевандова М.Г., Курьянинова В.А., Стоян М.В., Кашников В.С., Иванова А.В., Ягупова А.В., Кашникова С.Н. Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией 6, 57

- 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 5, 31
- Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки 6, 29
- Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Наumenко Ю.В. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей 5, 54
- 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 5, 116
- Кельмансон И.А. Респираторные события во время сна у детей первого года жизни и их референтные величины 3, 61
- Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности гипоосмолярного раствора для пероральной регидратации при кишечных инфекциях у детей 2, 55
- Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое значение концентрации иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей 6, 50
- Кирилочев О.К. Причины, частота возникновения и возможности устранения диагностических ошибок у новорожденных и детей первого года жизни 3, 53
- Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф. Анализ эффективности системы перинатальной регионализации 3, 18
- Ковтун О.П., Плксина А.Н., Макутина В.А., Анкудинов Н.О., Зильбер Н.А., Лимановская О.В., Синотова С.Л. Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий 1, 45
- Комкова Г.Н., Басова А.В. Медицинские и правовые проблемы выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой массой тела 2, 99
- Коницев Д.В., Еловиков А.М., Иванов А.И., Шабунин Д.В. Результаты применения спрея морской воды с экстрактом бурых водорослей в раннем послеоперационном периоде у детей после аденотомии 1, 128
- Кралинский К., Писарчикова М., Доброванов А.Е., Бабела Р. Протокол диагностики, тактики ведения и лечения детей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества 5, 93
- 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 5, 37
- Лагунавичене М.Л., Ларионов С.Н., Александров Ю.А., Ливадаров А.В., Грузин П.Г., Жданович Г.С. Спонтанная облитерация врожденной артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте 3, 126
- Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Дударева М.В., Тюрина Е.Б. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой 2, 49
- Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К., Павлов П.В., Захарова М.Л., Бреусенко Д.В. CHARGE-синдром 1, 116
- Лекманов А.У., Миронов П.И. Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться 3, 131
- Леонтьева Е.В., Савенкова Н.Д. Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии С1–5 хронической болезни почек 1, 77
- Леонтьева И.В., Балыкова Л.А., Кудашова А.В. Лечение неотложных состояний (гипертонического криза) у детей с артериальной гипертензией 3, 147
- Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей 4, 27
- Летифов Г.М., Бойко Н.В., Летифова Н.Г. Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей 1, 30
- Лошкина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций 3, 153
- 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 5, 58
- Мазанкова Л.Н., Понкин И.В., Чеботарева Т.А., Понкина А.А. Правовые аспекты в практике врача-инфекциониста 2, 7
- Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Аксенова Н.В. Анализ причин отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов 6, 65

Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В., Баринов В.Н., Седашкина О.А., Баранникова Е.А. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений 6, 108

Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Зиятдинова Н.В., Скидан И.Н. Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма 6, 145

Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглона) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста 6, 129

Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Клиническое значение компьютерной капилляроскопии для дифференциальной диагностики заболеваний респираторного тракта различного генеза в детском возрасте 4, 85

Миронова А.К., Османов И.М., Шарыкин А.С. Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела 4, 134

Миронова А.К., Пыков М.И., Ватолин К.В., Османов И.М. Комплексный подход катамнестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела 1, 122

Миронова А.К., Шарыкин А.С., Ватолин К.В., Пыков М.И., Османов И.М. Диагностика и тактика наблюдения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена в многопрофильном детском стационаре 3, 138

Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш., Круг-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 5, 73

Никитина И.В., Донников А.Е., Круг-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей 4, 16

Никифорова Т.И., Озерская И.В., Геппе Н.А., Ханды М.В., Черноградский А.И. Влияние табакокурения на состояние цилиарного эпителия респираторного тракта у подростков 4, 94

Новосельцев Д.В., Одинцова Г.В., Горшков Д.В., Щетинина А.М. Терапия судорог у доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ 2, 117

Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной гипероксалурии у детей 4, 41

Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Модестов А.А., Чичерин Л.П., Кравчук Д.А. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе 4, 101

Ожегова И.Ю., Асанов А.Ю., Воскресенская О.Н., Ражева Д.С., Кондакова О.Б., Николаева Е.А. Гипомиелинизирующая лейкодистрофия, тип 6, вызванная мутацией de novo в гене тубулина бета-4А 4, 128

Османов И.М., Миронова А.К., Заплатников А.Л. Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в московском здравоохранении 1, 5

Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения 3, 5

Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей 2, 125

Панфилова В.Н. Размышления педиатра о вскармливании младенцев 1, 100

Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей 1, 22

Полянская М.В., Васильев И.Г., Чадаев В.А., Демушкина А.А., Хондкарян Г.Ш., Заваденко Н.Н., Алиханов А.А. Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом 2, 92

Понина И.В., Новоселова И.Н., Мачалов В.А., Валиуллина С.А. Организация нутритивной поддержки у детей с позвоночно-спинномозговой травмой на I–II этапах реабилитации 4, 122

Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В. Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных женщин и новорожденных детей 2, 22

Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей 3, 84

Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы 1, 59

Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде–Бидля 6, 76

Рагрина Н.С., Мочихин Д.С., Хаит О.В., Малинина Е.И., Рычкова О.А., Мазалова М.В. Элевация сегмента ST в педиатрической практике 5, 112

Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Роль педиатра в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей 1, 94

Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии 6, 12

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 инвалидизирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных 5, 42

Садыхова Д.И., Сусеков А.В., Леонтьева И.В., Закиров И.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Сабирова Д.Р., Криницкая Н.В. Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз 6, 91

Сальков В.Н., Худерков Р.М., Сухоруков В.С. Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова 6, 22

Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Магомедова Н.М., Чистякова А.А. Применение компьютерной стабилометрии для оценки эффективности медицинской реабилитации детей первого года жизни с двигательными нарушениями 4, 67

Семякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Данцева М.А., Захарова Е.Ю. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения 4, 142

Семякина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С., Меликян Л.П., Павлова М.С. Сосудистый тип синдрома Элерса—Данло — редкое моногенное заболевание соединительной ткани 6, 84

Сидоренко С.В., Дронов И.А. Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога 3, 169

Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И., Чепурнова Е.С., Мамедов А.А., Подчерняева Н.С., Чебышева С.Н., Харке В.В., Дудник О.В., Раденска-Лоповок С.Г. Клинико-рентгенологические диагностические критерии поражения челюстно-лицевой области у детей с ювенильной ограниченной склеродермией 2, 71

Сойнов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В., Архипов А.Н. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта—Орама 5, 83

Софронов В.В., Волошин А.В., Скворцова Г.Ш. Особенности содержания хрома, марганца, меди и цинка в плазме и эритроцитах у матерей и их новорожденных при угрозе прерывания беременности в анамнезе 4, 61

Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте 5, 87

Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Рашид М.А., Арипина Е.Е. Факторы риска для здоровья подростков: результаты массового опроса 3, 91

Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка 6, 155

Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б., Комарова О.Н. Зерновые и здоровье ребенка 4, 162

Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в Астраханской области в период 2013—2019 гг. 1, 86

Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Шабалдин А.В. Анализ взаимосвязей генов GSTP1, CYP1A1, CYP1A2 у детей с врожденными пороками сердца 3, 39

Чижевская И.Д., Беляева Л.М. Состояние органов пищеварения у детей с системными заболеваниями соединительной ткани 1, 65

Шарыкин А.С., Букин С.С. Занятия спортом при сахарном диабете у детей и подростков 5, 23

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 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией 5, 47

Щербак В.А., Каргина И.Г., Щербак Н.М. Маркеры метаболизма костной ткани при рахите 4, 71

Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Генетические факторы наследственных фенотипов пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии 3, 32

Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семякина А.Н., Харабадзе М.Н. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани 1, 71

Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ 5, 12

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

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

Балева Л.С. Вельтишев Ю.Е.. Выдающийся ученый-педиатр, опередивший свое время 5, 126

Абелевич М.М., Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Неретина А.Ф., Терлецкая Р.Н., Узунова А.Н. Мизерницкая Ольга Николаевна (к 100-летию со дня рождения) 4, 179

ЮБИЛЕЙ

В.И. Кириллов (к 75-летию со дня рождения) 6, 5

С.Г. Ворсанова (к 75-летию со дня рождения) 2, 5

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора А.М. Запруднова 3, 177

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ¹

Астма Ксолар Атопия

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА КОМПОНЕНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ²

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РР: ПСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. **Примечание:** перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелой и тяжелой течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. • Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Способ применения и дозы.** Атопическая БА. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендованная доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. **Хроническая идиопатическая крапивница:** Рекомендованная доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата. • Детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. **Особые указания.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхита или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гематимных явлений. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других противоаллергических препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случаях, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинических исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами предназначено для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, зуд и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, опухлость рук, гриппоподобное состояние. Редко: парадоксальная анафилаксия, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационный период отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилактические и анафилактикоподобные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после i/v инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сыпь, зуд, фотосенсибилизация, повышение температуры тела, лимфаденопатия, апноэ, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, синдром Черджа-Строуса (эозинофильная гранулематоз с полиангиитом), вторичный миелоптоз суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота, ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и насморк. Очень часто: головная боль, часто: насморк, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекция мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, эритема, миалгия, боль в конечностях, кистозно-узелчатая боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, зуд, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новартис Фарма АГ, Швейцария.

1. Клинические рекомендации «Аллергология и клиническая иммунология» / под ред. акад. РАН Р.М. Хайтова, проф. Н.И. Ильиной. – М.: ГОТАР-Медиа, 2019. 2. Mauri P et al. Immunol Lett. 2014 Nov;162(1 Pt A):2–10.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru. Изображения не являются изображениями реальных пациентов.

1303106XoJAB/02.200

ООО «Новартис Фарма»
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3
Тел.: (495) 967 12 70, факс: (495) 967 12 68
www.novartis.ru

 **NOVARTIS**

ЭНЕРГИЯ МАТЕРИНСТВА - ВМЕСТЕ ВЫ МОЖЕТЕ ВСЕ!



www.bibicall.ru

Смеси НЭННИ®

на основе цельного козьего
молока из Новой Зеландии

Природная биологическая
близость к грудному молоку,
сохраненная уникальной
бережной технологией
адаптации

АМАЛТЕЯ® - натуральная нутритивная поддержка мамы в период
беременности и кормления грудью

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Перед введением прикорма проконсультируйтесь со специалистом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ 2 с пребиотиками рекомендованы к употреблению детям от 6 месяцев до 1 года. Реклама. Товар сертифицирован.