

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 66

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

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

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

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства». Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

Е-mail: redakciya@pedklin.ru

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

Каталог «Урал-Пресс»:

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 № 0501

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., директор 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

Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

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

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

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

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

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

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

г. Саранск, Россия

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

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

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

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

Горбунов С.Г. 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

Кешиния 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

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

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

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

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

Рыков М.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Волынец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия

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

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

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

Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия

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

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

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

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., г. Дания

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

Переновская П.И. проф., г. София, Болгария

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

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

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

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 66

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

3.2021

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., Director of 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

Rukijat A. Ildarova, MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, 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
Gorbunov S.G., 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 A.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
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
Volynets G.V., MD, PhD, Moscow, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Dobrovannov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia
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

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, 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., Sofia, Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor); ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Ural-Press» 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 № 0501

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С.
Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Щербак Н.В., Жиронкина А.Б., Воинова В.Ю.,
Ильдарова Р.А., Школьников М.А.
Фенотипическая вариабельность и варианты-модификаторы у детей с наследственными заболеваниями сердца

Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю.
Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA)

Хегай И.М., Трунина И.И., Чеботарева Т.А.,
Ходикян Г.К., Шумилов П.В.
Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда

Маталаева С.Ю.
Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Перфилова О.В., Храмова Е.Б., Шайтарова А.В.
Возможности биоимпедансометрии для оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом

Ремнева О.В., Рожкова О.В., Черкасова Т.М.,
Кореновский Ю.В., Трухачева Н.В., Гуревич Н.Л.
Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом

Леонтьева И.В., Ковалев И.А., Школьников М.А.,
Исаева Ю.С., Путинцев А.Н., Дудинская Е.Н.,
Ткачева О.Н., Мачехина Л.В.
Ранняя диагностика повышенной жесткости магистральных сосудов у подростков с функциональной патологией вегетативного генеза

Чеснокова С.А., Вялкова А.А.
Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей

Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С.,
Белова О.Ю.
Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинова Г.В.,
Салахова К.Р., Салахов Б.И., Гумарова Т.В.,
Алатырев Е.Ю., Миролюбов Л.М.
Дыхательная недостаточность у ребенка первых месяцев жизни

Яблонская К.П., Шекокихин Д.Ю., Федоров С.А.,
Терехин С.А., Шорников С.Б., Кешишян Е.С.
Синдром такоцубо у подростка со спинальной амиотрофией после хирургического лечения

EDITORIAL

- 5 Mizernitskiy Yu.L., Lev N.S.
Modern problems of interstitial lung diseases in children

LITERATURE REVIEW

- 12 Shcherbakova N.V., Zhironkina A.B., Voinova V.Yu.,
Ildarova R.A., Shkolnikova M.A.
Phenotypic variability and modifier variants in children with hereditary heart diseases

- 20 Zhestkova M.A., Mamayeva E.A., Ovsyannikov D.Yu.
Diseases associated with mutations in the filamin A gene (FLNA)

- 27 Khegai I.M., Trunina I.I., Chebotareva T.A.,
Khodikyan G.K., Shumilov P.V.
Immune system in development and progression of viral myocardial damage

- 34 Matalayeva S.Yu.
Gallstone disease in children and comorbidity

ORIGINAL ARTICLES

- 40 Perfilova O.V., Khramova E.B., Shaitarova A.V.
Potentials of bioimpedance method for nutritional status assessment in children with cerebral palsy

- 46 Remneva O.V., Rozhkova O.V., Cherkasova T.M.,
Korenovskiy Yu.V., Trukhacheva N.V., Gurevich N.L.
Clinical, metabolic and neurological disorders in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus

- 52 Leontyeva I.V., Kovalev I.A., Shkolnikova M.A.,
Isayeva Yu.S., Putintsev A.N., Dudinskaya E.N.,
Tkacheva O.N., Machekhina L.V.
Early diagnosis of increased stiffness of great vessels in adolescents with functional pathology of vegetative genesis

- 62 Chesnokova S.A., Vyalkova A.A.
Pathogenetic markers of diagnostics and prediction of chronic kidney disease in children

- 70 Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Kashinskaya T.S.,
Belova O.Yu.
Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome

CLINICAL CASES

- 77 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinova G.V.,
Salakhova K.R., Salakhov B.I., Gumarova T.V.,
Alatyrev E.Yu., Mirolubov L.M.
Respiratory failure in a child in the first months of life

- 81 Yablonskaya K.P., Schekochikhin D.Yu., Fedorov S.A.,
Terekhin S.A., Tshornikov S.B., Keshishyan E.S.
Takotsubo syndrome in an adolescent with spinal amyotrophy after surgical treatment

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б.*
Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы
- Пампура А.Н., Витковская И.П., Фомина Д.С.*
Принципы маршрутизации больных с наследственным ангиоотеком

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Гнедько Т.В.*
Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения
- Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Зубкова К.А., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мирошниченко В.П., Каверина В.Г., Барский В.И., Савостьянов К.В., Фисенко А.П.*
Болезнь Данон у детей: взгляд детского кардиолога
- Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Бычкова С.В., Путилова Н.В., Гаева О.Э., Мамович Н.В.*
Перинатальные исходы у новорожденных, родившихся от юных матерей в условиях эпидуральной анальгезии
- Кулиева З.М., Рустамова Л.И., Ибадова Т.И.*
Развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях в Азербайджане
- Омарова Х.М., Ибрагимова Э.С.-А., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х., Омарова Р.Г., Герейханова Э.Г., Абусуева З.А., Абусуева Б.А.*
Оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода

FOR THE PRACTITIONER

- 87 *Koltsova I.V., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Kisteneva L.B.*
Chicken pox and pregnancy: risks to mother and fetus. Ways to solve the problem
- 94 *Pampura A.N., Vitkovskaya I.P., Fomina D.S.*
Routing principles for patients with hereditary angioedema

EXPERIENCE EXCHANGE

- 102 *Gnedko T.V.*
Nursing of prematurely born children: indicators of the effectiveness
- 110 *Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zharova O.P., Zubkova K.A., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Miroshnichenko V.P., Kaverina V.G., Barsky V.I., Savostyanov K.V., Fisenko A.P.*
Danon disease in children: view of a pediatric cardiologist
- 118 *Shakirov R.T., Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Bychkova S.V., Putilova N.V., Gayeva O.E., Mamovich N.V.*
Perinatal outcomes of newborns born from young mothers with epidural analgesia
- 125 *Kuliyeva Z.M., Rustamova L.I., Ibadova T.I.*
Development of antibiotic associated dysbiosis in children of early age with acute intestinal infections in Azerbaijan
- 128 *Omarova Kh.M., Ibragimova E.S.-A., Khashaeva T.Kh.-M., Magomedova I.Kh., Omarova R.G., Gereykhanova E.G., Abusueva Z.A., Abusueva B.A.*
Assessment of the health status of infants born from women of the late reproductive period

Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей

Ю.Л. Мизерницкий, Н.С. Лев

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

Modern problems of interstitial lung diseases in children

Yu.L. Mizernitskiy, N.S. Lev

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

Интерстициальные болезни легких — многочисленная группа заболеваний, имеющих тяжелое течение и, как правило, неблагоприятный прогноз, так как в исходе большинства форм этих заболеваний формируется необратимый фиброз легочной ткани и развивается выраженная дыхательная недостаточность. Единственным способом спасения жизни больного остается трансплантация легких.

В статье освещены современное состояние проблемы, достижения и перспективы в изучении, диагностике и подходах к терапии интерстициальных болезней легких у детей, подчеркивается, что это направление — одно из актуальнейших в пульмонологии детского возраста и клинической медицине в целом.

Ключевые слова: дети, подростки, интерстициальные болезни легких, диагностика, лечение.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С. Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11

Interstitial lung diseases refer to a large group of diseases with a severe course and unfavorable prognosis, since the most forms of these diseases cause irreversible fibrosis of the lung tissue and severe respiratory failure. Lung transplantation remains the only way to save the patient's.

The article highlights the current state of the problem, achievements and prospects in the study, diagnosis and approaches to the treatment of interstitial lung diseases in children. The authors emphasize that this direction is one of the most relevant in pediatric pulmonology and clinical medicine in general.

Key words: children, adolescents, interstitial lung diseases, diagnostics, treatment.

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Lev N.S. Modern problems of interstitial lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(3): 5–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11

Понятие интерстициальных болезней легких объединяет гетерогенную группу заболеваний, при которых первично поражается интерстиций, альвеолы и периальвеоларные ткани. Заболевания характеризуются прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рестриктивными функциональными нарушениями, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации изменений в легких.

Так как поражение при интерстициальных болезнях легких не ограничивается только интерстицием, на практике нередко используют термины «диффузные заболевания легких», «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких». Хотя эти названия более точно

отражают специфику патологии, все-таки в настоящее время общеупотребимыми терминами являются «интерстициальное заболевание легких» или «интерстициальная болезнь легких». Известно более 200 заболеваний, имеющих признаки интерстициальных болезней легких. В связи с этим в МКБ-10 нет единой рубрики, объединяющей эти заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах.

Большинство интерстициальных болезней легких относят к редким заболеваниям с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, так как в их исходе нередко формируется необратимый легочный фиброз и тяжелая дыхательная недостаточность. Прогрессирующий фиброз легочной ткани отмечается у 18–32% всех больных с интерстициальными болезнями легких [1]. Это прежде всего идиопатический легочный фиброз, а также другие идиопатические пневмониты, хронический гиперсенситивный пневмонит, саркоидоз, поражение легких при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, васкулитах [2–7].

Интерстициальные болезни легких в детском возрасте существенно отличаются от этой патологии у взрослых. Некоторые болезни взрослых не встречаются у детей, например идиопатический фибро-

© Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., 2021

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718
 e-mail: yulmiz@mail.ru

Лев Наталия Сергеевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8178-4630
 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

зирующий альвеолит (обычная интерстициальная пневмония), которым страдают преимущественно пациенты старше 50 лет. Вместе с тем целый ряд интерстициальных болезней легких наблюдается как у взрослых, так и у детей (идиопатические интерстициальные пневмонии: неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония – синдром Хаммана–Рича). При этом тяжесть некоторых интерстициальных болезней может существенно различаться у взрослых пациентов и детей. Существуют также формы, которые диагностируются исключительно у детей раннего возраста, в том числе новорожденных. К ним, в частности, относятся легочный гликогеноз (инфантильный сотовый интерстициальный пневмонит); нейроэндокринные гиперплазии, различные нарушения, связанные с генетически обусловленными дефектами сурфактанта [8, 9].

Общепринятая классификация интерстициальных болезней легких у детей не разработана. Однако условно эти болезни разделяют на заболевания с известной этиологией – интерстициальные болезни легких, развившиеся в результате инфекционных, токсических, лекарственных воздействий или под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды (к ним относятся гиперсенситивный пневмонит или экзогенный аллергический альвеолит, токсические и лекарственные альвеолиты), и заболевания с неустановленным этиологическим фактором (идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз). Кроме того, выделяют так называемые вторичные интерстициальные болезни легких, развивающиеся при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, васкулитах, тяжелых заболеваниях нервной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, других систем и органов.

Многие интерстициальные поражения легких у детей служат проявлением иммунодефицитных состояний [7]. Кроме того, у детей выделяют интерстициальные болезни легких, которые возникли в результате нарушения роста и развития легочной ткани во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте, в том числе интерстициальные болезни, обусловленные наследственными факторами [9–12]. Следует отметить, что на основании проведенных в последние годы наблюдений за детьми с интерстициальными болезнями легких были выделены отдельные их формы у новорожденных и детей младшего возраста [9, 11, 12].

Согласно классификации, предложенной в 2010 г. A. Clement и соавт. [8], у детей выделяют четыре основные группы интерстициальных болезней легких, связанные: 1) с внешним воздействием; 2) с системным заболеванием; 3) с нарушением альвеолярной структуры; 4) специфичные для младенцев. Для большинства нозологических форм, диагностированных в детском возрасте, этиологический фактор остается неизвестным.

О распространенности интерстициальных болезней легких у детей судить трудно, хотя большинство клиницистов и исследователей сходятся во мнении, что это редкая патология, а отдельные нозологии относятся к крайне редким. По некоторым данным заболеваемость у детей колеблется от 0,13 до 16,2 на 100 тыс. детей [9].

Поскольку интерстициальные болезни легких – большая и разнообразная группа заболеваний, их патогенез может существенно различаться. Однако общее для них то, что основу составляет структурное ремоделирование или перестройка интерстициальной ткани, разделяющей альвеолы, приводящее к нарушению газообмена. Эти процессы при интерстициальных болезнях легких у детей могут быть следствием генетических мутаций, нарушений развития, ремоделирования в ответ на повреждение в результате воспаления, инфекций, аутоиммунных реакций, воздействия вдыхаемой органической и неорганической пыли. Вслед за этим запускаются достаточно стереотипные изменения легочной интерстициальной ткани в виде воспалительной инфильтрации различной степени выраженности, продуктивного альвеолита, что в последующем приводит к формированию фиброза, темпы прогрессирования которого могут быть различными. Течение интерстициальных заболеваний легких у детей осложнено тем, что патофизиологические процессы протекают в развивающемся организме [8].

При интерстициальных болезнях легких в формировании патофизиологических реакций задействованы клетки воспаления практически всех типов, включая эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, описана их способность к взаимодействию с фибробластами и другими клетками. Медиаторы, высвобождаемые клетками воспаления, в частности интерлейкин-1 (IL-1) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), являются мощными активаторами ремоделирования, опосредованного фибробластами, которые перемещаются в область повреждения и воспаления в легочной ткани, где пролиферируют и создают коллагеновый матрикс. При большинстве интерстициальных болезней легких также отмечена пролиферация альвеолоцитов II типа и их миграция в очаг повреждения. Эти процессы считаются ключевыми в запуске фиброобразования [13].

Фиброзное ремоделирование – основной патофизиологический механизм при интерстициальных болезнях легких, результирующий в конечной стадии формированием «сотового легкого». Принципиально важно, что установлены общие механизмы прогрессирования фиброза легочной ткани при различных интерстициальных болезнях легких [13].

Известно, что интенсивность процессов воспаления и фиброобразования генетически обусловлена. У пациентов с интерстициальными болезнями

легких установлено усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Предполагается наличие генетической предрасположенности к избыточному фиброзообразованию в легких (в ответ на неспецифическое повреждение эпителия) и, следовательно, к развитию интерстициальных болезней легких. В то же время прогноз заболевания в большей степени зависит от аномальной репаративной реакции, чем от индуцированных воспалением повреждений [13].

Имеются данные о связи интерстициальных заболеваний легких, в том числе у детей, с полиморфными мутациями генов сурфактантных белков. Патологические варианты ассоциированных с сурфактантом генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2.1* связаны с отложением липопротеина в альвеолах, различной степенью клеточных нарушений и интерстициальным ремоделированием [9, 10]. В последнее десятилетие появились данные о васкулопатии, связанной с наследственным дефектом гена — стимулятора интерферонового ответа (*STING1*), дебютирующей в младенческом возрасте (SAVI) [7, 14].

В связи с этим при интерстициальных заболеваниях легких стали чрезвычайно актуальными молекулярно-биологические исследования в целях поиска врожденных мутаций, обуславливающих формирование интерстициальных поражений, усиление экспрессии генов, определяющих интенсивность фибропролиферативных процессов, или супрессию генов, сдерживающих эти процессы.

Понимание генетического контроля реакций повреждения, воспаления и фиброза может способствовать значительному прогрессу в борьбе с рассматриваемыми заболеваниями. Важно понимать, что фиброз существует не при всех формах интерстициальных заболеваний легких у детей.

При всем разнообразии клинических форм этих заболеваний для всех них характерны общие клинические симптомы, позволяющие их диагностировать [9, 10]. Однако у детей респираторные симптомы могут быть нечеткими и длительное время расцениваться как проявления других форм патологии. Болезнь часто начинается исподволь. Порой клинические симптомы отсутствуют даже при наличии рентгенологической симптоматики. Поэтому нередко от начала заболевания до установления окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы. А это чревато клинически значимым ремоделированием легких еще до установления диагноза [7, 9, 10, 12].

Вместе с тем тахипноэ и одышка — главные симптомы практически всех интерстициальных болезней легких. Часто они служат самыми ранними признаками. Одышка носит неуклонно прогрессирующий характер. Как правило, заболевание сопровождается сухим непродуктивным кашлем.

Цианоз — более поздний и менее постоянный признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей — при кормлении. В процессе болезни формируются внелегочные проявления: значительное похудание детей, отставание в росте.

Частым и прогностически неблагоприятным признаком интерстициальных болезней легких как у взрослых, так и у детей, служат утолщение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, деформация ногтей в виде часовых стекол («пальцы Гипократа»). С большим постоянством отмечаются различные деформации грудной клетки. У некоторых детей наблюдается лихорадка.

Достаточно характерны физикальные изменения в легких. У большинства больных прослушиваются нежные крепитирующие, так называемые целлофановые хрипы [8–10].

Важное диагностическое значение при интерстициальных болезнях легких имеет исследование функции внешнего дыхания. Как правило, преобладает рестриктивный тип вентиляционных нарушений. Вместе с тем рестриктивные расстройства у детей нередко сочетаются с обструктивными изменениями.

Очень важный признак интерстициальных заболеваний легких — гипоксемия, которая может определяться во время сна, появляться при кормлении маленького ребенка, а иногда на фоне физических упражнений или тестов (например, тест 6-минутный ходьбы у детей старшего возраста и подростков). Гипоксемия сопровождается гипоканией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных — частого поверхностного дыхания (rapid shallow breathing). Гиперкапния появляется в далеко зашедших стадиях болезни. Основной механизм гипоксемии — вентиляционно-перфузионный дисбаланс, снижение диффузионной способности легких.

Изменение лабораторных показателей, как правило, неспецифичны, но могут выявляться при некоторых интерстициальных заболеваниях легких.

— При легочном кровотечении и гемосидерозе наблюдаются анемия и ретикулоцитоз.

— При гиперсенситивном пневмоните в плазме крови определяются специфические IgG, преципитирующие антитела к причиннозначимым аллергенам.

— Для исключения заболеваний соединительной ткани или аутоиммунных болезней следует определить маркеры ревматических расстройств, включая ревматоидный фактор (RF), антитела к ядерным антигенам (ANA) / антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и антитела к базальной мембране (GBM).

— Уровни ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и лизоцима могут быть повышены у пациентов с саркоидозом, хотя признаки не относятся к специфичным.

— В комплексное обследование детей с интерстициальными заболеваниями легких должны быть входить тесты для исключения иммунодефицита.

— Тестирование на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) показано при наличии лимфоцитарной интерстициальной пневмонии или диссеминированного гистоплазмоза.

— Результаты анализов кала на скрытую кровь должны быть проанализированы при подозрении на легочное кровотечение при идиопатическом легочном гемосидерозе, других легочных геморрагических синдромах.

Большим достижением в изучении интерстициальных болезней легких в последние десятилетия стали доказательства их наследственной природы. В связи с этим требуется тщательное изучение семейного анамнеза пациентов. Исследования в области генетики позволили уточнить механизмы развития и формирования некоторых форм этих заболеваний в детском возрасте. Речь, в частности, идет о заболеваниях, связанных с патологией сурфактантных белков, острой интерстициальной пневмонией, легочным альвеолярным протеинозом, васкулопатиями.

Генетическое тестирование все чаще используется для выявления мутаций, связанных с измененной продукцией (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2.1*), нарушением метаболизма или усиленным разрушением сурфактанта (*CSF2FA*, *CSF2RB*, *SLC7A7*, *MARS*, *GATA2* и *OAS1*). Тестирование на мутации в генах *SFTPB* и *ABCA3* следует проводить при необъяснимо тяжелом респираторном дистрессе у новорожденных, особенно если имеются случаи тяжелых легочных заболеваний в семье.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется моногенному заболеванию, относящемуся к васкулопатиям новорожденных. Болезнь ассоциирована с мутацией гена *TMEM173* (в настоящее время принято название гена *STING1*), кодирующего белок STING (Stimulator of interferon genes) — синдром SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy). Он относится к группе интерферопатий, в развитии которых участвует интерферон-β. В симптомокомплексе болезни важное значение имеют интерстициальные изменения легочной ткани [14]. Вместе с сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой мы наблюдали семью, в которой у двух детей и отца имелись интерстициальные поражения легочной ткани и при этом были выявлены дефекты гена *TMEM173* [7].

Рентгенологические методы обследования грудной клетки относятся к важнейшим в диагностике интерстициальных болезней легких. Рентгенограмма грудной клетки часто бывает первым скрининговым исследованием. Неоспоримое значение в диагностике этих заболеваний у детей имеет компьютерная томография высокого разрешения ВРКТ (high-resolution computed tomography).

Несомненно, что различные нозологические формы интерстициальных болезней легких имеют свои отличительные рентгенологические и рентгенокомпьютерно-томографические (РКТ) особенности [15, 16]. Однако всем им присущи общие признаки. Так, при всех формах на ранних стадиях болезни выявляются преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу матового стекла, мелкоочаговые тени, ретикулярные тени и центрлобулярные узелки. Как правило, изменения носят двусторонний характер. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются нарушения легочной архитектоники, тракционные бронхоэктазы, полостные образования, уменьшение легочных объемов, признаки интерстициального фиброза, формируется картина сотового легкого [16, 17].

Динамику ВРКТ-признаков легочного фиброза можно оценивать при использовании полуколичественного метода, который нашел широкое применение у пациентов с инфекцией COVID-19 [18]. Отношение объема измененной легочной паренхимы к общему объему легкого может быть использовано как для характеристики исходного РКТ-статуса, так и для оценки динамики процесса. В последнее время все большее значение в диагностике интерстициальных болезней легких приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ), поскольку этот метод не дает лучевой нагрузки [15]. Имеются сообщения об использовании МРТ для диагностики саркоидоза у детей [19].

Проведение эхокардиографии (Эхо-КГ) необходимо для исключения аномального легочно-венозного кровообращения, которое может сопровождаться респираторными симптомами и интерстициальными нарушениями по данным рентгенологического и РКТ-исследований. Эхо-КГ помогает выявить легочную гипертензию и гипертрофию правого желудочка. Специальные исследования показали, что признаки легочной гипертензии при интерстициальных болезнях легких наблюдаются у пациентов почти во 64% случаев [20, 21].

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем используется для диагностики и дифференциальной диагностики определенных интерстициальных болезней легких, включая альвеолярный протеиноз, легочный гемосидероз, аспирационные синдромы, эозинофильные синдромы, гиперчувствительный пневмонит, гистиоцитоз [9]. Анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости может быть использован также для оценки уровня сурфактантных белков В (SP-B) и С (SP-C).

Исследования для исключения патологии желудочно-кишечного тракта, аспирационного синдрома, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также должны быть включены в алгоритм диагностики

при интерстициальных болезнях легких у детей. Речь идет об ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, гастродуоденоскопии, рентгеноконтрастного исследования с барием. Для исключения муковисцидоза пациентам должно быть проведено исследование уровня хлоридов пота и при необходимости генетическое тестирование на муковисцидоз.

Диагностика большей части интерстициальных болезней легких основана на анализе гистологического материала легких [12]. Биопсия легких считается «золотым стандартом» в диагностике этих заболеваний, позволяющим установить диагноз и определить возможный ответ на терапию. Однако важно отметить, что в некоторых случаях даже при оценке гистопатологической картины верифицировать диагноз не удается.

Повысить информативность исследования у детей позволяет специально разработанный протокол [9], предусматривающий тесное взаимодействие между клиницистом, хирургом, рентгенологом и морфологом для определения места для открытой или торакоскопической биопсии. Образец для гистологической оценки должен быть взят именно из области поражения. Трансбронхиальные биопсии у детей неинформативны. Независимо от используемого метода образцы биопсии должны быть исследованы с применением специфических методов окрашивания, а методы анализа должны включать световую, иммунофлуоресцентную и электронную микроскопию.

Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия показана и возможна не во всех случаях. По данным крупных медицинских центров, биопсия легких проводится только у 11–12% больных с интерстициальными болезнями легких. Следует отметить, что в поздних стадиях заболевания различия в морфологической картине при разных клинических формах стираются, выявляемые изменения приобретают сходные черты, что служит дополнительным поводом к отказу от этого инвазивного исследования.

Единого принципа терапии детей, больных интерстициальными заболеваниями легких, особенно неясной этиологии, в настоящее время не существует. Этиологическая разнородность этих заболеваний и отсутствие рандомизированных международных клинических исследований делают невозможным предоставление конкретных рекомендаций по их лечению у детей. Общие рекомендации придерживаются тех же принципов, которые применяются ко всем детям с хроническими заболеваниями легких. К ним относятся тщательное внимание к росту и питанию, иммунизация (включая респираторно-синцитиальный вирус, грипп и пневмококк) и лечение вторичных инфекций; при необходимости оказывается кислородная поддержка.

Ранняя и точная диагностика интерстициальных болезней легких у детей важна, поскольку при ряде заболеваний она предполагает этиопатогенетический

подход к терапии. Так, ключевым элементом и основой ведения пациентов с гиперсенситивным пневмонитом является исключение контакта с «виновным» аллергеном. Гиперсенситивный пневмонит — прогностически наиболее благоприятное заболевание среди всех интерстициальных болезней легких у детей при условии ранней диагностики и элиминации причинно-значимого аллергена [7].

Для лечения различных форм заболеваний используется целый ряд лекарственных средств. Применяются многочисленные стратегии лекарственных воздействий. Однако ни один терапевтический режим при интерстициальных болезнях легких не исследовался в условиях жесткого рандомизированного контроля у детей.

Основу медикаментозной терапии большинства интерстициальных болезней легких составляют системные глюкокортикостероиды. Они уменьшают воспаление путем уменьшения проницаемости капилляров и подавления активности полиморфно-ядерных лейкоцитов. Противовоспалительное действие этих препаратов основано также на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, ингибировании фосфолипазы A2, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа. Положительный эффект от глюкокортикостероидов — хороший прогностический признак течения болезни.

Как показывает наш опыт, патогенетически обосновано и клинически эффективно применение *ингаляционных* глюкокортикостероидов, особенно при гиперсенситивном пневмоните. Эти препараты назначаются в средних и высоких дозах в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года [7].

Цитостатические препараты используют в качестве терапии второй линии в отсутствие клинического и функционального эффекта в ответ на терапию глюкокортикостероидами или в качестве дополнительного вспомогательного средства при тяжелом либо быстро прогрессирующем течении заболевания. У детей с интерстициальными болезнями легких используют азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин и микофенолат мофетил.

Биологические методы лечения, наиболее часто используемые у детей, включают гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) для лечения легочного альвеолярного протеиноза, моноклональные антитела, такие как ритуксимаб, для терапии аутоиммунных заболеваний легких и васкулитов; внутривенный иммуноглобулин (IVIG); ингибиторы TNF- α , антагонисты IL-1 и IL-6 при некоторых аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся интерстициальным поражением легких [22, 23].

У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом требуется назначение своевременной антифибротической терапии. Основные надежды

в терапии фиброза при интерстициальных болезнях легких в последние годы связывают с двумя препаратами: пирфенидоном и нинтеданибом.

Пирфенидон — пероральный антифибротический препарат, дающий множественные эффекты (регулирует профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, уменьшает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена). Разрешен для терапии идиопатического легочного фиброза у взрослых пациентов. Нинтеданиб (ингибитор тироксинкиназы) относится к препаратам с доказанной эффективностью при лечении идиопатического легочного фиброза и других интерстициальных болезней легких с прогрессирующим легочным фиброзом [1, 24]. Эффективность и безопасность этих препаратов у детей с интерстициальными болезнями легких пока не изучена. Перспективными направлениями терапии являются поиски новых более эффективных антифибротических препаратов, ингибиторов цитокинов, использование препаратов сурфактанта, генная терапия.

Трансплантация легких в настоящее время рассматривается как наиболее значимое достижение в области терапии и сохранения жизни пациентов с интерстициальными болезнями легких с прогрессирующим легочным фиброзом. Отчет Международного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT) от 2016 г. показывает, что во всем мире ежегодно проводится более 100 трансплантаций легких

у детей [25]. Согласно отчету ISHLT о регистрации трансплантаций за 2018 г. медиана выживаемости после трансплантации легких составляет 7 лет [26]. В России пересадка легких у детей за редким исключением не проводится. Тем не менее в нашей клинике мы уже более 2 лет наблюдаем подростка после пересадки легких ввиду тотального фиброза вследствие гиперсенситивного пневмонита [27].

Таким образом, проблемы диагностики, особенностей течения, прогрессирования и современных подходов к терапии интерстициальных болезней легких в детском возрасте в настоящее время составляют предмет интенсивных исследований и диктуют необходимость комплексного подхода с привлечением специалистов из разных областей клинической медицины, использования высокоинформативных методов диагностики, высокоразрешающей компьютерной томографии, лабораторных, морфологических и функциональных методов обследования. Следует признать, что своевременная диагностика и терапия интерстициальных болезней легких у детей необходимы для обеспечения оказания им адекватного высокотехнологичного современного уровня медицинской помощи, повышения качества их жизни, предотвращения их ранней инвалидизации и смертности. Интерстициальные болезни легких, безусловно, одно из актуальнейших направлений пульмонологии детского возраста и клинической медицины в целом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Wijzenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A., Bendstrup E., Wells C.D. et al.* Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
2. *Kolb M., Vařáková M.* The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20(1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1
3. *Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A.* Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020; 21(1): 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3
4. *George P.M., Spagnolo P., Kreuter M., Altinisik G., Bonifazi M., Martinez F.J. et al.* ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8(9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6
5. *Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Лила А.М., Загребнева А.И., Маслянский А.Л. и др.* Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология* 2020; 58(6): 631–636. [Anan'eva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Lila A.M., Zagrebneva A.I., Maslyanskiy A.L. et al. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2020; 58(6): 631–636]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636
6. *Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилиев Е.В.* Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология* 2020; 14(1): 125–128. [Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Sovremennaya revmatologiya* (Modern Rheum) 2020; 14(1): 125–128. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128]
7. *Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л.* Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. М.: ИД «Медпрактика-М», 2021; 368. [Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Clinical variants of interstitial lung disease in childhood. Moscow: ID «Medpraktika-M», 2021; 368. (In Russ.)]
8. *Clement A., Nathan N., Epaud R., Fauroux B., Corvol H.* Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22
9. *Bush A., Cunningham S., de Blic J., Barbato A., Clement A., Epaud R. et al.* European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70(11): 1078–1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349
10. *Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G. et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(3): 376–394. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST
11. *Thacker P.G., Vargas S.O., Fishman M.P., Casey A.M., Lee E.Y.* Current Update on Interstitial Lung Disease of Infancy: New Classification System, Diagnostic Evaluation, Imaging Algorithms, Imaging Findings, and Prognosis. *Radiol*

- Clin North Am 2016; 54(6): 1065–1076. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.05.012
12. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C. et al. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD classification scheme. Ann Am Thorac Soc 2015; 12(10): 1498–1505. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-064OC
 13. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckaert T., De Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. Mol Aspects Med 2019; 65: 56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004
 14. Clarke S.L.N., Robertson L., Rice G.I., Seabra L., Hilliard T.N., Crow Y.J. et al. Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. Pediatr Rheumatol 2020; 18: 37. DOI: 10.1186/s12969-020-00425-w
 15. Guillerman R.P. Imaging of childhood interstitial lung disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010; 23(1): 43–68. DOI: 10.1089/ped.2010.0010
 16. Walsh S.L.F., Devaraj A., Enghelmayer J.I., Kishi K., Silva R.S., Patel N. et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Resp Rev 2018; 27(150): 180073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2018
 17. Elicker B.M., Kallianos K.G., Henry T.S. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. Eur Resp Rev 2017; 26(144): 170008. DOI: 10.1183/16000617.0008-2017
 18. Liu R., Lei C., Liao X., Shia S., Li J., Hu D. et al. Semi-quantitative analysis for the dynamic chest CT imaging features from onset to recovery in severe and critical COVID-19. Radiol Infect Dis 2020; 7(3): 114–122. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.07.003
 19. Gorkem S.B., Köse S., Lee E.Y., Doğanay S., Coskun A.S., Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children. Pediatr Pulmonol 2017; 52 (4): 494–499. DOI: 10.1002/ppul.23614
 20. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Хроническое легочное сердце у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 152. [Agapitov L.I., Belozеров Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Chronic cor pulmonale in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 152. (In Russ.)]
 21. Bromley S., Vizcaya D. Pulmonary hypertension in childhood interstitial lung disease: A systematic review of the literature. Pediatr Pulmonol 2017; 52(5): 689–698. DOI: 10.1002/ppul.23632
 22. Breuer O., Schultz A. Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. Paediatr Respir Rev 2018; 28: 68–79. DOI: 10.1016/prrv.2018.03.002
 23. Vece T.J., Young L.R. Update on diffuse lung disease in children. Chest 2016; 149(3): 836–845. DOI: 10.1378/chest.15-1986
 24. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K., Inoue Y., Devaraj A., Richeldi L. et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med 2020; 8(5): 453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
 25. Benden C. Pediatric lung transplantation. J Thorac Dis 2017; 9 (8): 2675–2683. DOI: 10.2107/jtd.2017.07.84
 26. Goldfarb S.B., Hayes D.Jr., Levvey B.J., Cherikh W.S., Chambers D.C., Khush K.K. et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Pediatric Lung and Heart–Lung Transplantation Report–2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant 2018; 37(10): 1196–1206. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.021
 27. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Грознова О.С. Трансплантация легких у подростка с легочным фиброзом в исходе интерстициальной болезни легких (гиперсенситивного пневмонита) Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(6): 287–293. [Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L., Shatoha P.A., Groznova O.S. Lung transplantation in an adolescent with pulmonary fibrosis as a result of interstitial lung disease (hypersensitive pneumonitis). Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 99(6): 287–293. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-287-293 (In Russ.)]

Поступила: 25.04.21

Received on: 2021.04.25

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.

Фенотипическая вариабельность и варианты-модификаторы у детей с наследственными заболеваниями сердца

Н.В. Щербакова¹, А.Б. Жиронкина², В.Ю. Воинова¹, Р.А. Ильдарова¹, М.А. Школьников¹

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

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

Phenotypic variability and modifier variants in children with hereditary heart diseases

N.V. Shcherbakova¹, A.B. Zhironkina², V.Yu. Voinova¹, R.A. Ildarova¹, M.A. Shkolnikova¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в области поиска причин моногенных заболеваний человека, существует огромный пробел в понимании молекулярных причин фенотипической вариабельности. В настоящее время становится очевидным, что зачастую патогенный генетический вариант действует не в одиночку, а вместе с другими генетическими и негенетическими факторами, которые могут уменьшать или, наоборот, усугублять тяжесть заболевания. Таким образом, чтобы по-настоящему понять болезнь, необходимо учитывать всю совокупность механизмов, приводящих к результирующему фенотипу. В этой работе мы рассматриваем текущее состояние дел в области идентификации генетических и негенетических модификаторов фенотипа редких моногенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: дети, наследственные заболевания, кардиология, фенотипическая вариабельность, неполная пенетрантность, варианты-модификаторы, шкалы генетического риска.

Для цитирования: Щербакова Н.В., Жиронкина А.Б., Воинова В.Ю., Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Фенотипическая вариабельность и варианты-модификаторы у детей с наследственными заболеваниями сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 12–19. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–12–19

Despite the recent achievements in searching for the causes of monogenic human diseases, there is still a massive gap in understanding the molecular causes of phenotypic variability. At the moment, it is evident that the pathogenic genetic variant often acts together with the other genetic and non-genetic factors that can reduce or, on the contrary, aggravate the severity of the disease. Thus, to completely understand the disease, we shall consider the entire set of mechanisms leading to the resulting phenotype. This paper reviews the current state of the art in identifying genetic and non-genetic phenotype modifiers for rare monogenic cardiovascular diseases.

Key words: children, hereditary diseases, cardiology, phenotypic variability, incomplete penetrance, modifier variants, genetic risk scales.

For citation: Shcherbakova N.V., Zhironkina A.B., Voinova V.Yu., Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. Phenotypic variability and modifier variants in children with hereditary heart diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(3): 12–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–12–19

Почему в одной семье некоторые носители одной и той же вызывающей болезнь мутации внезапно умирают, в то время как другие живут без каких-либо симптомов? Это один из самых интригующих вопросов, с которым сталкивается любой опытный кардиолог, ведущий пациентов с наследственными болезнями сердца.
Проф. Peter J. Schwartz, Милан, Италия

Редкие (орфанные) болезни представляют собой серьезную медико-социальную проблему для общества, приводя к снижению трудоспособности

и качества жизни, инвалидности, а также к значительным расходам на здравоохранение. Почти 400 млн человек во всем мире страдают примерно 7000 раз-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Щербакова Наталья Владимировна — зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики, врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6672-4242

e-mail: shcherbakova.n@pedklin.ru

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зам. дир. по трансляционной медицине, глав. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела детской аритмологии и кардиологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-1780-3518

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Жиронкина Анна Борисовна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

личных редких заболеваний. Не менее 80% всех редких заболеваний имеют генетическое происхождение, при этом большинство известных из них относятся к моногенным. Однако генетическая основа более половины всех выявленных моногенных заболеваний остается не до конца изученной [1–3].

Наследственные сердечно-сосудистые заболевания подразделяют, как правило, на 2 группы. Первая включает редкие моногенные болезни, такие как наследственные кардиомиопатии (например, гипертрофическая кардиомиопатия), семейные гиперхолестеринемии и каналопатии или первичные электрические заболевания сердца (например, синдром удлиненного интервала QT), большинство из которых манифестирует в молодом, преимущественно детском возрасте. Ко второй группе относят заболевания со сложным типом наследования, проявляющиеся главным образом у взрослых, такие как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца; в патогенезе этих заболеваний принимают участие факторы окружающей среды в сочетании с большим количеством частых генетических вариантов, каждый из которых имеет небольшой эффект увеличения риска.

Открытия генетических причин заболеваний сердечно-сосудистой системы первоначально базировались на идентификации причинных (каузативных) редких генетических вариантов посредством анализа сцепления в родословных при исследовании больших семей. В настоящее время анализ данных высокопроизводительного секвенирования нового поколения уже практически стал стандартом клинического обследования таких пациентов [4]. Одно из важных преимуществ этой диагностики – выявление в семьях пробандов с патогенным нуклеотидным вариантом, приведшим к заболеванию, бессимптомных (малосимптомных) носителей этого патогенного варианта и лиц, не являющихся носителями, у которых не разовьется данное заболевание [5].

Однако даже у пациентов с одной и той же мутацией в каузативном гене (например, у брата и сестры [6]) заболевание может иметь разные фенотипические проявления, что создает проблемы как для диагностики и лечения больных, так и для определения прогноза и наилучшей тактики ведения других членов семьи с выявленными каузативными мутациями [7–10]. Неполная пенетрантность (носительство патогенного доминантного генетического варианта без развития болезни) и различная экспрессивность (широкий диапазон тяжести среди носителей генетического варианта) – распространенные явления в семьях, несущих один и тот же вызывающий заболевание нуклеотидный вариант.

В настоящее время крупные исследования по секвенированию геномов или экзомов дали важную дополнительную информацию для понимания фенотипической вариабельности редких заболеваний, а также потенциального эффекта генетиче-

ских модификаторов. Еще предстоит понять в полной мере вклад в пенетрантность и экспрессивность заболевания результатов воздействия окружающей среды [11], генетических вариантов-модификаторов и эпигенетических эффектов.

Молекулярные основы фенотипической вариабельности наследственных болезней активно изучаются во всех областях клинической медицины [7–10]. В нашей работе мы рассматриваем примеры генетических и негенетических факторов, влияющих на пенетрантность и экспрессивность наследственных кардиологических заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, а также перспективы научных исследований в указанной области и актуальность этих знаний для клинической практики.

Корреляции генотип/фенотип

В клинической практике дополнительную важную и надежную информацию при наследственных болезнях вносит анализ корреляций между классами патогенных вариантов и фенотипом. Несмотря на идентификацию генов многих наследственных сердечно-сосудистых заболеваний и клинических факторов риска, прогнозирование тяжести течения и возникновения клинически значимых осложнений у конкретного пациента остается сложной задачей. Так, для трех основных молекулярно-генетических типов синдрома удлиненного интервала QT доказаны различные профили риска развития угрожающих жизни аритмий и различная эффективность терапии бета-блокаторами [12]. В то же время при наследственной легочной артериальной гипертензии, вызванной миссенс-мутациями в гене *BMPR2*, заболевание манифестирует раньше и имеет более тяжелое течение, чем у пациентов с мутациями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона [13]. Пенетрантность и экспрессивность могут варьировать не только в зависимости от типа мутации, но и от локализации мутации в гене [14].

Исследования показывают, что генетическая природа многих наследственных сердечно-сосудистых заболеваний сложна и не всегда объясняется простыми менделевскими моделями. Генетические варианты, имеющие разную частоту и влияние на фенотип, могут сочетаться, определяя возрастной порог манифестации болезни, выраженность клинических проявлений и тяжесть течения. При этом основой возникновения заболевания остается менделевский (редкий) вариант и, следовательно, его можно использовать для каскадного генетического скрининга с целью выявления лиц группы риска, в то время как неменделевские варианты (как правило, частые) вносят меньший вклад в риск заболевания и поэтому не могут использоваться изолированно для определения риска. Среди неменделевских вариантов риска следует рассмотреть два типа, которые потенциально могут влиять на выраженность фенотипа редкого заболевания сердечно-сосудистой системы:

– частые генетические варианты, обычно определяемые как имеющие частоту минорного аллеля (minor allele frequency, MAF) $>1\%$, идентифицированные с помощью полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Обычно они оказывают небольшое влияние на фенотип, но в совокупности могут увеличивать риск развития и тяжесть заболевания;

– генетические варианты с промежуточным эффектом и относительно небольшой частотой в популяции (MAF $<1\%$). Именно для них была показана различная степень влияния на пенетрантность у пациентов с моногенными болезнями [5, 15]. Эти варианты, вероятно, вносят вклад в риск развития заболевания у людей как с патогенными каузативными вариантами, так и в их отсутствие. За некоторыми исключениями вклад таких вариантов в тяжесть заболевания остается малоизученным.

В современных научных публикациях все чаще фигурируют данные о том, что именно дополнительные факторы генетической природы модулируют характер и вариабельность фенотипа у пациентов с известными патогенными вариантами. Эпигенетические модификации и соматический мозаицизм также могут вносить вклад в неполную пенетрантность [16, 17] (см. рисунок).

Негенетические факторы риска

Огромная межиндивидуальная вариабельность фенотипов заставляет нас рассматривать возможные негенетические модификаторы — демографические переменные (такие как пол или возраст) и другие экзогенные факторы. Известен ряд негенетических

факторов, оказывающих дополнительное влияние на тяжесть и риск развития осложнений среди носителей патогенных генетических вариантов. Эти факторы могут быть как простыми для анализа (возраст и пол), так и весьма специфическими (избыточная масса тела при гипертрофической кардиомиопатии [18] или прием препаратов, удлиняющих продолжительность процессов де- и реполяризации миокарда желудочков при синдроме удлинённого интервала QT [19]).

Несколько исследовательских групп по всему миру за более 3 десятилетия показали, что пенетрантность при гипертрофической кардиомиопатии определяется рядом факторов как генетической, так и негенетической природы [20]. Для пациентов с кардиомиопатией и патогенными вариантами в гене *RBM20* пенетрантность составила 66%. Пациенты мужского пола были значительно моложе и имели более низкую фракцию выброса на момент постановки диагноза, чем пациенты женского пола. Кроме того, около 30% пациентов мужского пола нуждались в трансплантации сердца, в то время как трансплантация не потребовалась ни одной из женщин [21]. Такая связь тяжести заболевания с полом может быть объяснена как генетическими механизмами, которые могут на определенном отрезке времени защищать лиц женского пола от более тяжелого течения заболевания, так и различиями в образе жизни и гормональном статусе.

Другим примером, когда выраженность проявлений (экспрессивность) заболевания связана с полом, послужила группа пациентов с патогенными вариантами в гене *LMNA*, в которой у лиц мужского пола было больше эпизодов злокачественных желудочковых аритмий и более высокая частота развития тер-



Рисунок. Влияние различных генетических и негенетических факторов на фенотип пациента. Составлено авторами. GWAS — полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies).

Figure. Influence of various genetic and non-genetic factors on the patient's phenotype. Compiled by the authors.

минальной стадии сердечной недостаточности [22]. Зависимая от возраста экспрессивность существует, если клинические симптомы заболевания у пациентов нарастают с возрастом. Известно о зависимой от возраста манифестации гипертрофической кардиомиопатии при патогенных каузативных вариантах в гене *MYBPC3* [23].

Пол также может существенно влиять на тяжесть фенотипа при каналопатиях, например при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии и синдроме удлинённого интервала QT. Кроме того, показано, что электрокардиографические проявления наиболее тяжелого 1-го типа синдрома Бругада могут быть спровоцированы лихорадкой, употреблением алкоголя или обильным приемом пищи, а также рядом лекарственных препаратов, в том числе блокаторами натриевых каналов. Лекарственные препараты или дисбаланс электролитов при синдроме удлинённого интервала QT могут усилить или, наоборот, маскировать изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) [24].

Варианты-модификаторы

Генетические варианты-модификаторы часто обнаруживаются в генах, участвующих в тех же молекулярных процессах, что и каузативный ген, либо функционально связанных с ним [25–27]. Следовательно, анализ взаимодействия генов играет решающую роль в идентификации генетических модификаторов [28, 29]. Варианты-модификаторы могут изменять фенотип наследственного заболевания за счет генетического, биохимического или другого взаимодействия с основным геном болезни. Степень влияния таких модификаторов может варьировать, что отражается на фенотипической вариабельности, пенетрантности и экспрессивности заболевания. Следует иметь в виду, что при моногенных болезнях патогенного нуклеотидного варианта или вариантов достаточно, чтобы вызвать заболевание. При этом сами генетические модификаторы не приводят однозначно к какому-либо фенотипу и могут встречаться относительно часто. И хотя еще мало известно о генетических модификаторах моногенных заболеваний, очевидно, что фенотипическая изменчивость, обусловленная ими, является важным аспектом, который необходимо учитывать в клинической практике и продолжать исследовать [30–32]. Однако выявление таких вариантов-модификаторов потребует разработки новых принципов в клинической генетике для классификации и определения практической применимости у пациентов и их семей [33].

В результате массового секвенирования популяционных когорт для многих генетических вариантов, описанных ранее как связанных с тем или иным заболеванием, было показано, что на самом деле эти варианты слишком распространены в популяции, чтобы их можно было рассматривать в качестве каузативных

для моногенных состояний. Хотя многие такие варианты относятся к доброкачественным и были обнаружены у пациентов лишь случайно, некоторые из них определенно влияют на проявление фенотипа заболевания или его тяжесть. Для констатации варианта с потенциальным риском необходима большая степень доказательности, от демонстрации значительно более высокой частоты в когорте пациентов по сравнению с релевантно подобранной контрольной группой до хорошо спланированных экспериментальных исследований с оценкой функциональной значимости вариантов *in vitro*.

Недавно исследователи обнаружили генетический модификатор у девочки, которой был поставлен диагноз «некомпактная кардиомиопатия левого желудочка» [25]. Авторы выполнили секвенирование всего экзоза (*whole-exome sequencing*, WES) проба и членов семьи и обнаружили, что девочка является носителем той же самой комбинации двух вариантов (в генах *MYH7* и *MKL2*), что и ее отец. В то же время у отца не отмечено явных признаков болезни, а у девочки заболевание манифестировало уже в 3-месячном возрасте. Чтобы выявить причину различий в тяжести проявления данного заболевания у обоих пораженных членов семьи, авторы выполнили иерархическую фильтрацию кандидатов в модификаторы. Было обнаружено существование варианта модификатора в гене *NKX2-5*, который передался ребенку от здоровой матери, и, по всей вероятности, повлиял на клиническую манифестацию заболевания. Первый ребенок в семье погиб внутриутробно из-за нарушения сократительной функции обоих желудочков, и у него были обнаружены те же три варианта. Выводы были подтверждены на мышинной модели и индуцированных плюрипотентных стволовых клетках.

Другим классическим примером такого варианта генетического риска служит миссенс-замена p.Asp85Asn в гене *KCNE1*. При частоте аллеля 0,012 у европейцев этот вариант находится на нижнем пределе частот обнаружения исследований GWAS, но в значительной мере превышает предполагаемую максимальную ожидаемую частоту аллеля патогенного варианта в гене *KCNE1*. Вариант связан с удлинением интервала QT в общей популяции (с различной величиной эффекта) [34]. Данные, полученные при обследовании когорты пациентов из Финляндии, свидетельствовали, что p.Asp85Asn удлиняет интервал QT на 26 мс у пациентов мужского пола (когорта пациентов с другим известным патогенным вариантом в гене *KCNQ1*) [35]. Накопление p.Asp85Asn было продемонстрировано в когортах генотип-отрицательных пациентов с синдромом удлинённого интервала QT из Японии [36] и США [37]. Это позволяет предположить, что указанный вариант может вносить существенный вклад в генетическое бремя в случаях немонагенных форм синдрома удлинённого интер-

вала QT. Функциональные исследования подтверждают патогенетическую роль этого варианта [36].

Варианты в 3'-нетранслируемой области гена *KCNQ1* изменяют тяжесть заболевания у пациентов с синдромом удлинённого QT 1-го типа, возникающим в результате мутаций в этом гене [38]. Эти варианты снижают экспрессию гена *KCNQ1*, и пациенты с патогенным вариантом в гене, находящимся в дис-положении с вариантом-модификатором (на одной из гомологичных хромосом), имеют более короткий интервал QT на ЭКГ и более мягкий клинический фенотип, тогда как пациенты с патогенными вариантами в транс-положении с вариантом-модификатором (на разных гомологичных хромосомах) демонстрируют значительно более длинные интервалы QT и более тяжёлый клинический фенотип.

Анализ литературы показывает, насколько значительно увеличилось количество исследований модификаторов редких заболеваний за последние 5 лет, так как полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) становится все более доступным. По данным К.М. Tahsin Hassan Rahit и соавт. [39], в 42% из 418 исследований за 2015–2019 гг. использовался анализ результатов секвенирования следующего поколения. Данные WGS позволяют исследовать и анализировать большую часть генетических вариантов, присутствующих у человека. Благодаря тому, что стоимость WGS в последние годы кардинально снизилась, а методы биоинформатического анализа совершенствуются, возможностей идентифицировать причины фенотипической вариативности стало намного больше, чем прежде [40].

Таким образом, фенотипическая вариативность представляет серьёзную проблему для редких моногенных заболеваний и часто приводит к ошибочному или позднему диагнозу [32, 41, 42]. Однако встречающиеся в природе модификаторы-супрессоры, которые уменьшают тяжесть или предотвращают действие каузативной мутации, могут указать исследователям потенциальные терапевтические мишени [8, 43]. Следовательно, будущие усилия в области идентификации модификаторов в сочетании с экспериментальными и вычислительными подходами помогут не только лучше диагностировать моногенные заболевания с минимальными затратами времени, но и определить направление потенциального лечения.

Шкалы генетического риска

К ограничениям широкого применения генетического тестирования при наследственных заболеваниях в детской кардиологии относится в том числе значительная доля случаев, когда каузативный генетический вариант не удается идентифицировать. Одна из возможных причин таких случаев (генотип-отрицательные пациенты) — менделевские формы болезни.

Полногеномные исследования ассоциаций оказали огромное влияние на выяснение генетической

природы частых заболеваний со сложным типом наследования (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и т.д.), были выявлены тысячи достоверных ассоциаций, а размеры выборки в некоторых исследованиях у взрослых пациентов уже приближаются к 1 млн [44]. В течение нескольких последних лет результаты исследований GWAS стали применяться к моногенным заболеваниям для выявления генотипов, которые могли бы лежать в основе как вариативной пенетрантности, так и генотип-отрицательных случаев.

Два подхода могут использоваться для GWAS при редких генетических заболеваниях. В первом используется стандартный дизайн исследования случай–контроль, включающий неродственных пациентов с генетическим заболеванием и подобранную релевантную контрольную группу из популяции. Это позволяет напрямую выявлять варианты, связанные с заболеванием, а также проводить дальнейший стратифицированный анализ на основе таких факторов, как статус патогенного варианта и тяжесть заболевания. Однако значительным ограничением для такого типа исследований является плохая доступность образцов пациентов с редкими фенотипами, в связи с чем для достижения даже умеренной мощности выборки требуется сотрудничество нескольких центров и метаанализ данных. Чтобы облегчить усилия, количественные исследования фенотипов, связанных с заболеванием, могут быть выполнены с использованием популяционных когорт. Это позволяет обнаруживать большее количество ассоциаций и может давать оценку полигенного риска (шкалы генетического риска, взвешенная совокупность ассоциированных локусов), лежащего в основе фенотипа. Эти ассоциации затем могут быть проверены у пациентов с редким заболеванием.

Одним из примеров таких работ служит выявление вариантов риска удлинения интервала QT. Полногеномный анализ ассоциаций, влияющих на величину интервала QT, проведенный на 76 тыс. участников европейского происхождения, обнаружил 35 локусов с индивидуально небольшими эффектами, в совокупности объясняющими примерно 10% вариации интервала QT в общей популяции [34]. Исследования у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT показали, что некоторые из этих вариантов могут модулировать длительность интервала QT и риск развития угрожающих жизни желудочковых аритмий и сердечно-сосудистых осложнений [45, 46]. Эти данные подчеркивают потенциальную роль частых генетических вариантов с небольшим эффектом в объяснении фенотипической изменчивости у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT, хотя клиническую полезность полученных результатов еще предстоит продемонстрировать.

Установление роли частых вариантов при кардиомиопатиях до сих пор в основном ограничивалось

исследованиями случай—контроль с умеренными размерами выборки [47], так как соответствующие фенотипы, связанные с морфометрическими параметрами и функцией левого желудочка, сложно обнаружить в рамках популяционных исследований. Тем не менее два локуса, идентифицированные при анализе образцов британского биобанка, ранее были связаны с развитием дилатационной кардиомиопатии в GWAS [48]. В работе, опубликованной в начале 2021 г., продемонстрировано, что полигенная шкала риска объясняет значительную часть фенотипической вариабельности у носителей редких патогенных вариантов, вызывающих гипертрофическую кардиомиопатию [49].

В группе из 312 пациентов с синдромом Бругада из 16 медицинских центров с использованием шкалы генетического риска было изучено распределение частых генетических вариантов, ранее ассоциированных с синдромом Бругада при проведении GWAS. Была показана кумулятивная ассоциация частых вариантов гена *SCN5A* с фенотипом, независимо от наличия патогенного каузативного варианта в этом гене [50].

Результаты GWAS и производные от них шкалы генетического риска могут быть использованы для выявления людей в общей популяции с риском развития заболеваний, эквивалентных рискам, присутствующим пациентам с моногенными болезнями. Так, A.V. Khera и соавт. [51] обнаружили, что 8% образцов британского биобанка имели значение шкалы генетического риска, равное трехкратному риску развития ишемической болезни сердца (аналогичный риск имеют носители патогенных вариантов в генах, связанных с семейной гиперхолестеринемией). Представленные данные можно использовать для выявления групп риска, нуждающихся в проведении более интенсивных профилактических мероприятий. Это также демонстрирует нам, что генетическая архитектура и риск для многих фенотипов следует рассматривать как спектр, а не простую дихотомию менделевского (моногенного) и сложного (полигенного) наследования, как предполагалось ранее.

Этот новый взгляд на генетику наследственных болезней сердца заставляет нас пересмотреть этиологию генотип-отрицательного заболевания и, главное, пересмотреть подходы к ведению таких пациентов. Большинство таких случаев, особенно спорадических, вероятно, вызвано рядом нуклеотидных вариантов с малым и средним эффектом

и негенетическими факторами. Следовательно, риск для членов таких семей ниже, чем в родословных с пенетрантными патогенными вариантами моногенных форм болезней. Дальнейшая разработка шкал риска для конкретного заболевания в масштабе всего генома может помочь в создании протоколов наблюдения пациентов на основе количественной оценки риска для пробанда и его родственников.

Заключение

Становится все более очевидным, что генетическая архитектура наследственных сердечно-сосудистых заболеваний более сложная, чем это объясняется простыми моногенными моделями. Ряд генных вариантов с разной частотой и величиной эффекта может сочетаться, создавая общую генетическую нагрузку, которая вместе с негенетическими факторами может определять как тяжесть заболевания, так и достижение порога его проявления. Хотя мы все еще находимся на ранних этапах обнаружения модифицирующих генетических факторов и понимания того, как они влияют на риск заболевания, эти открытия уже оказали влияние на понимание этиологии болезни и будут применяться в клинической практике. Разработка шкал генетического риска на основе больших исследований геномных ассоциаций для прогнозирования клинических рисков в настоящее время представляет передовую область исследований. Для более редких наследственных заболеваний интеграция различных классов генных вариантов, ассоциированных с заболеванием, особенно с учетом различных эффектов патогенных каузативных вариантов, может усложнить клиническое внедрение генетического тестирования. Для вариантов с промежуточным эффектом необходимо будет разработать рекомендации и пересмотреть существующие классификации таким образом, чтобы они могли эффективно оценивать как вероятность вклада в фенотип заболевания, так и предполагаемую величину эффекта. Следует подчеркнуть, что объяснение полученного сложного генетического профиля как клиницистам, так и пациентам, привыкшим получать детерминированные результаты генетического тестирования, станет непростой задачей.

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность Peter J. Schwartz за многолетнее сотрудничество и продуктивную дискуссию в области изучения наследственных заболеваний в детской кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wright C.F., FitzPatrick D.R., Firth H.V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018; 19: 253–268. DOI: 10.1038/nrg.2017.116
2. Boycott K.M., Rath A., Chong J.X., Hartley T., Alkuraya F.S., Baynam G. et al. International Cooperation to Enable the
3. Chong J.X., Buckingham K.J., Jhangiani S.N., Boehm C., Sobreira N., Smith J.D. et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Op-

Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017; 100: 695–705. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003

- portunities. *Am J Hum Genet.* 2015; 97: 199–215. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.06.009
4. Щербакова Н.В., Воинова В.Ю., Школьников М.А. Генетика и сердце: основания для внедрения генетического тестирования в клиническую практику. *Педиатрия.* 2020; 99 (3): 8–15. [Shcherbakova N.V., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A. Genetics and the heart: The basis for introducing genetic testing into clinical practice. *Pediatriya Zhurnal Im GN Speranskogo.* 2020; 99: 8–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-8-15 (in Russ.)]
 5. Walsh R., Tadros R., Bezzina C.R. When genetic burden reaches threshold. *Eur Heart J.* 2020; 41: 3849–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa269
 6. Oon Y.Y., Koh K.T., Khaw C.S., Mohd Amin N.H., Ong T.K. Phenotypic variation among siblings with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Med J Malaysia.* 2019; 74: 328–330
 7. Kose M.D., Canda E., Kağnıcı M., Uçar S.K., Onay H., Yıldırım Sozmen E. et al. Coexistence of Gaucher Disease and severe congenital neutropenia. *Blood Cells Mol Dis.* 2019; 76: 1–6. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.07.001
 8. Davidson B.A., Hassan S., Garcia E.J., Tayebi N., Sidransky E. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat.* 2018; 39: 1739–1751. DOI: 10.1002/humu.23611
 9. Rudnik-Schöneborn S., Barisić N., Eggermann K., Ortiz Brühl N., Grdan P., Zerres K. Distally pronounced infantile spinal muscular atrophy with severe axonal and demyelinating neuropathy associated with the S230L mutation of SMN1. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26: 132–135. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.12.003
 10. Missaglia S., Tasca E., Angelini C., Moro L., Tavian D. Novel missense mutations in PNPLA2 causing late onset and clinical heterogeneity of neutral lipid storage disease with myopathy in three siblings. *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 110–117. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.05.001
 11. Posey J.E., O'Donnell-Luria A.H., Chong J.X., Harel T., Jhangiani S.N., Coban Akdemir Z.H. et al. Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. *Genet Med.* 2019; 21: 798–812. DOI: 10.1038/s41436-018-0408-7
 12. Zareba W., Moss A.J., Locati E.H., Lehmann M.H., Peterson D.R., Hall W.J. et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 103–109. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00554-0
 13. Austin E.D., Loyd J.E., Phillips J.A. 3rd. Genetics of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 386–398. DOI: 10.1055/s-0029-1233308
 14. van der Werf C., Nederend I., Hofman N., van Geloven N., Ebink C., Frohn-Mulder I.M.E. et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 748–756. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970517
 15. Schwartz P.J., Crotti L., George A.L.J. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3925–3931. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy502
 16. Turner H., Jackson L. Evidence for penetrance in patients without a family history of disease: a systematic review. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28: 539–550. DOI: 10.1038/s41431-019-0556-5
 17. Tuke M.A., Ruth K.S., Wood A.R., Beaumont R.N., Tyrrell J., Jones S.E. et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med.* 2019; 21: 877–886. DOI: 10.1038/s41436-018-0271-6
 18. Noll E.E., Westenbrink B.D., de Boer R.A., Kuster D.W.D., van der Velden J. Unraveling the Genotype-Phenotype Relationship in Hypertrophic Cardiomyopathy: Obesity-Related Cardiac Defects as a Major Disease Modifier. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e018641. DOI: 10.1161/JAHA.120.018641
 19. Weeke P.E., Kelleman J.S., Jespersen C.B., Theilade J., Kanters J.K., Hansen M.S. et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3110–3117. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz228
 20. Lorenzini M., Norrish G., Field E., Ochoa J.P., Cicerchia M., Akhtar M.M. et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 550–559. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.011
 21. Hey T.M., Rasmussen T.B., Madsen T., Aagaard M.M., Harbo M., Mølgaard H. et al. Pathogenic RBM20-Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019; 12: e005700. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700
 22. Van Rijsingen I.A.W., Nannenberg E.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F. et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 376–384. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs191
 23. Page S.P., Kounas S., Syrris P., Christiansen M., Frank-Hansen R., Andersen P.S. et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5: 156–166. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960831
 24. Coll M., Pérez-Serra A., Mates J., Del Olmo B., Puigmalé M., Fernandez-Falgueras A. et al. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: Hallmarks in Channelopathies Associated with Sudden Cardiac Death. *Biology (Basel).* 2017; 7: 3. DOI: 10.3390/biology7010003
 25. Gifford C.A., Ranade S.S., Samarakoon R., Salunga H.T., de Soysa T.Y., Huang Y. et al. Oligogenic inheritance of a human heart disease involving a genetic modifier. *Science.* 2019; 364: 865–870. DOI: 10.1126/science.aat5056
 26. Kuzmin E., VanderSluis B., Wang W., Tan G., Deshpande R., Chen Y. et al. Systematic analysis of complex genetic interactions. *Science.* 2018; 360: eaao1729. DOI: 10.1126/science.aao1729
 27. Lee I., Lehner B., Vavouri T., Shin J., Fraser A.G., Marcotte E.M. Predicting genetic modifier loci using functional gene networks. *Genome Res.* 2010; 20: 1143–1153. DOI: 10.1101/gr.102749.109
 28. Uppu S., Krishna A., Gopalan R.P. A Review on Methods for Detecting SNP Interactions in High-Dimensional Genomic Data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinforma.* 2018; 15: 599–612. DOI: 10.1109/TCBB.2016.2635125
 29. Madhukar N.S., Elemento O., Pandey G. Prediction of Genetic Interactions Using Machine Learning and Network Properties. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015; 3: 172. DOI: 10.3389/fbioe.2015.00172
 30. Veitia R.A., Caburet S., Birchler J.A. Mechanisms of Mendelian dominance. *Clin Genet.* 2018; 93: 419–428. DOI: 10.1111/cge.13107
 31. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.-S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
 32. Maroille T., Tarailo-Graovac M. Uncovering Missing Heritability in Rare Diseases. *Genes (Basel).* 2019; 10: 275. DOI: 10.3390/genes10040275
 33. Senol-Cosar O., Schmidt R.J., Qian E., Hoskinson D., Mason-Suares H., Funke B. et al. Considerations for clinical curation, classification, and reporting of low-penetrance and low effect size variants associated with disease risk. *Genet Med.* 2019; 21: 2765–2773. DOI: 10.1038/s41436-019-0560-8

34. Arking D.E., Pulit S.L., Crotti L., van der Harst P., Munroe P.B., Koopmann T.T. et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet.* 2014; 46: 826–836. DOI: 10.1038/ng.3014
35. Lahtinen A.M., Marjamaa A., Swan H., Kontula K. KCNE1 D85N polymorphism—a sex-specific modifier in type 1 long QT syndrome? *BMC Med Genet.* 2011; 12: 11. DOI: 10.1186/1471-2350-12-11
36. Nishio Y., Makiyama T., Itoh H., Sakaguchi T., Ohno S., Gong Y-Z. et al. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 812–819. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.005
37. Lane C.M., Giudicessi J.R., Ye D., Tester D.J., Rohatgi R.K., Bos J.M. et al. Long QT syndrome type 5-Lite: Defining the clinical phenotype associated with the potentially proarrhythmic p.Asp85Asn-KCNE1 common genetic variant. *Hear Rhythm.* 2018; 15: 1223–1230. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.03.038
38. Amin A.S., Giudicessi J.R., Tijssen A.J., Spanjaart A.M., Reckman Y.J., Klemens C.A. et al. Variants in the 3' untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner. *Eur Heart J.* 2012; 33: 714–723. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr473
39. Rahit K.M.T.H., Tarailo-Graovac M. Genetic Modifiers and Rare Mendelian Disease. *Genes (Basel).* 2020; 11: 239. DOI: 10.3390/genes11030239
40. Lappalainen T., Scott A.J., Brandt M., Hall I.M. Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing. *Cell.* 2019; 177: 70–84. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.032
41. Scalco R.S., Morrow J.M., Booth S., Chatfield S., Godfrey R., Quinlivan R. Misdiagnosis is an important factor for diagnostic delay in McArdle disease. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27: 852–865. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.013
42. Graf J., Schwitalla J.C., Albrecht P., Veltkamp R., Berlit P., Hartung H-P. et al. Misdiagnoses and delay of diagnoses in Moyamoya angiopathy—a large Caucasian case series. *J Neurol.* 2019; 266: 1153–1159. DOI: 10.1007/s00415-019-09245-9
43. Van Leeuwen J., Pons C., Boone C., Andrews B.J. Mechanisms of suppression: The wiring of genetic resilience. *Bioessays.* 2017; 39: 10.1002/bies.201700042. DOI: 10.1002/bies.201700042
44. Visscher P.M., Wray N.R., Zhang Q., Sklar P., McCarthy M.I., Brown M.A. et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017; 101: 5–22. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005
45. Kolder I.C.R.M., Tanck M.W.T., Postema P.G., Barc J., Sinner M.F., Zumhagen S. et al. Analysis for Genetic Modifiers of Disease Severity in Patients With Long-QT Syndrome Type 2. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015; 8: 447–456. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000785
46. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L. et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation* 2020; 142: 324–338. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956
47. Esslinger U., Garnier S., Korniat A., Proust C., Kararigas G., Müller-Nurasyid M. et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. *PLoS One.* 2017; 12: e0172995. DOI: 10.1371/journal.pone.0172995
48. Aung N., Vargas J.D., Yang C., Cabrera C.P., Warren H.R., Fung K. et al. Genome-Wide Analysis of Left Ventricular Image-Derived Phenotypes Identifies Fourteen Loci Associated With Cardiac Morphogenesis and Heart Failure Development. *Circulation.* 2019; 140: 1318–1330. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041161
49. Tadros R., Francis C., Xu X., Vermeer A.M.C., Harper A.R., Huurman R. et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet.* 2021; 53: 128–134. DOI: 10.1038/s41588-020-00762-2
50. Wijeyeratne Y.D., Tanck M.W., Mizusawa Y., Batchvarov V., Barc J., Crotti L. et al. SCN5A Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in SCN5A Families. *Circ Genomic Precis Med.* 2020; 13: e002911. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.002911
51. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018; 50: 1219–1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z

Поступила: 08.04.21

Received on: 2021.04.08

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.

Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*)

М.А. Жесткова¹, Е.А. Мамаева², Д.Ю. Овсянников¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Diseases associated with mutations in the filamin A gene (*FLNA*)

M.A. Zhestkova¹, E.A. Mamayeva², D.Yu. Ovsyannikov¹

¹RUDN University, Moscow, Russia;

²Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

Представлен обзор литературы, посвященный заболеваниям, ассоциированным с мутациями в гене *FLNA*, кодирующем филамин А — белок цитоскелета с полиморфными функциями. Мутации в гене данного белка приводят к поражению центральной нервной системы (перивентрикулярная нодулярная гетеротопия), органов дыхания (эмфизема, интерстициальное заболевание легких), сердца (врожденные пороки и малые аномалии развития сердца), при этом перечисленные клинические признаки могут быть диагностированы в разном возрасте. Приведенная в обзоре информация полезна клиническим генетикам, специалистам в области редких (орфанных) заболеваний, педиатрам, неонатологам, неврологам, эпилептологам, пульмонологам, хирургам, кардиологам для своевременной диагностики и улучшения оказания медицинской помощи пациентам, требующим мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, филамин А, *FLNA*, генетика, мутации, перивентрикулярная нодулярная гетеротопия, диагностика.

Для цитирования: Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*). Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 20–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–20–26

The article presents literature review of the diseases associated with mutations in the *FLNA* gene encoding filamin A, which is a cytoskeleton protein with polymorphic functions. The mutations of this gene lead to the damage of the central nervous system (periventricular nodular heterotopy), respiratory organs (emphysema, interstitial lung disease), heart (congenital heart defects and minor heart abnormalities); the listed diseases can be diagnosed at different ages. The information presented in this review can be useful for clinical geneticists, specialists in rare (orphan) diseases, pediatricians, neonatologists, neurologists, epileptologists, pulmonologists, surgeons, cardiologists for timely diagnosis and improvement of medical care for patients requiring a multidisciplinary approach.

Key words: children, filamin A, *FLNA*, genetics, mutations, periventricular nodular heterotopy, diagnostics.

For citation: Zhestkova M.A., Mamayeva E.A., Ovsyannikov D.Yu. Diseases associated with mutations in the filaminA gene (*FLNA*). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 20–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–20–26

Ген *FLNA*, расположенный в сегменте Xq28, кодирует филамин А, который представляет собой актинсвязывающий белок цитоскелета, участвующий в миграции нейронов, развитии сердечно-сосудистой системы и поддержании целостности соединительной ткани [1]. Молекула филамина А состоит из 24 иммуноглобулиноподобных доменов, которым предшествует N-концевой актинсвязывающий домен. Филамин А стабилизирует кортикальные трехмерные сети F-актина и связывает их с клеточными мембранами, тем самым обеспечивая целостность мембран

и защиту клеток от механического стресса [2]. Таким образом, филамин А выполняет важные каркасные функции и интегрирует множественные клеточные взаимодействия во время эмбрионального развития, а также влияет на процессы клеточной миграции [3, 4]. Кроме того, филамин А необходим для активации Т-лимфоцитов, играет роль в выработке интерлейкина-2 [5] и воспалительном сигнальном пути [6].

Известно, что нулевые мутации в гене *FLNA* приводят к дефектам миграции нейронов, клеток сосудов, кожи и соединительной ткани. Миссенс-мутации с усилением функции в этом же гене вызывают широкий спектр врожденных пороков развития многих органов, особенно костей [7]. Однако наиболее часто у пациентов с мутациями в гене *FLNA* наблюдаются неврологическая, респираторная и сердечно-сосудистая патологии.

Неврологическая патология

Мутации с потерей функции гена *FLNA* ассоциированы с X-сцепленной доминантно наследуемой формой перивентрикулярной нодулярной гетеротопии, в основном наблюдаемой у лиц жен-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Жесткова Мария Александровна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0003-4937-716X
e-mail: dr.zhestkova@gmail.com

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0002-4961-384X

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Мамаева Екатерина Александровна — врач-невролог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0003-0621-0474

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ского пола. Перивентрикулярная нодулярная (узловая) гетеротопия — это порок развития головного мозга, обусловленный нарушением нейрональной миграции и характеризующийся образованием узлов серого вещества вдоль боковых желудочков, хорошо визуализируемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Миграция нейронов нарушается в ранний период развития фетального мозга между 6-й и 24-й неделями гестации. У гетерозиготных пациентов дефектная инициация миграции морфологически нормальных нейронов приводит к их накоплению вдоль стенок обоих боковых желудочков и часто сопровождается эпилептическими приступами. В исследуемых семьях, члены которых имели мутации в гене *FLNA*, наблюдалось большее число лиц женского пола, а также большее число выкидышей, что указывает на внутриутробную гибель плодов мужского пола [8]. Однако сообщалось о нескольких пациентах мужского пола с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией и гомозиготной мутацией в гене *FLNA*. Такие пациенты являются носителями либо миссенс-, либо дистальных усеченных мутаций [9].

Нейрональная гетеротопия обнаруживается у 13–20% пациентов с эпилепсией и пороками развития коры головного мозга [10, 11]. Среди вариантов нейрональной гетеротопии перивентрикулярная нодулярная гетеротопия — наиболее частая форма [12], имеющая обычно двустороннюю локализацию (рис. 1) [13, 14]. Перивентрикулярная гетеротопия также может быть ламинарной, а не узловой, однако такой вариант встречается гораздо реже. У большинства пациентов с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией наблюдаются судороги (генерализованные или фокальные), степень тяжести и возраст манифестации которых весьма вариabельны [15]. Мутации гена *FLNA* служат причиной 80–100% случаев семейной перивентрикулярной нодулярной гетеротопии, примерно 20–30% спорадических случаев у лиц женского пола и менее 10% спорадических случаев у лиц мужского пола [8, 9, 13, 16].

Перивентрикулярная нодулярная гетеротопия может быть единственным нарушением ЦНС у пациентов с мутациями гена *FLNA* либо может быть ассоциирована с другими пороками и аномалиями развития головного мозга, включая гипоплазию мозжечка, гипоплазию или агенезию мозолистого тела, микроцефалию, mega cisterna magna (истинное локальное увеличение субарахноидальных пространств в нижних и задних отделах задней черепной ямки), а также может сочетаться с экстрацеребральными проявлениями, которые будут охарактеризованы далее [8, 9, 13, 17]. К другим возможным симптомам перивентрикулярной нодулярной гетеротопии можно отнести мышечную гипотонию и задержку психомоторного развития [18].

В работе E. Reinstein и соавт. (2012) [19] показано, что в некоторых случаях одна и та же генетическая мутация и схожая анатомическая картина перивен-

трикулярной нодулярной гетеротопии, вероятнее всего, приводят к различным воздействиям на нейрональные сети и, следовательно, к различным когнитивным последствиям у разных носителей. В своей публикации авторы описывают двух пациентов из одной семьи (мать и дочь), у которых была одна и та же мутация в гене *FLNA*, на МРТ головного мозга были обнаружены множественные билатеральные субэпендимальные гетеротопии серого вещества, но не было установлено ассоциации между распределением узелков и навыками чтения. У матери была диагностирована более тяжелая дислексия (диссоциация фонологической обработки, дефицит скорости и беглости чтения) по сравнению с дочерью, имевшей ту же мутацию. Данное клиническое наблюдение подчеркивает неопределенность использования степени гетеротопии или варианта генетической мутации гена *FLNA* для прогнозирования поведенческого профиля [19]. В то же время ранее было показано, что пациенты с более распространенными узлами имеют более высокую когнитивную дисфункцию, чем пациенты с ограниченными узлами [20].

Респираторная патология

Патология респираторной системы, ассоциированная с мутациями в гене *FLNA*, описана в ограниченном числе наблюдений. К наиболее частым вариантам изменений органов дыхания относятся нарушения роста легких, эмфизематозные изменения

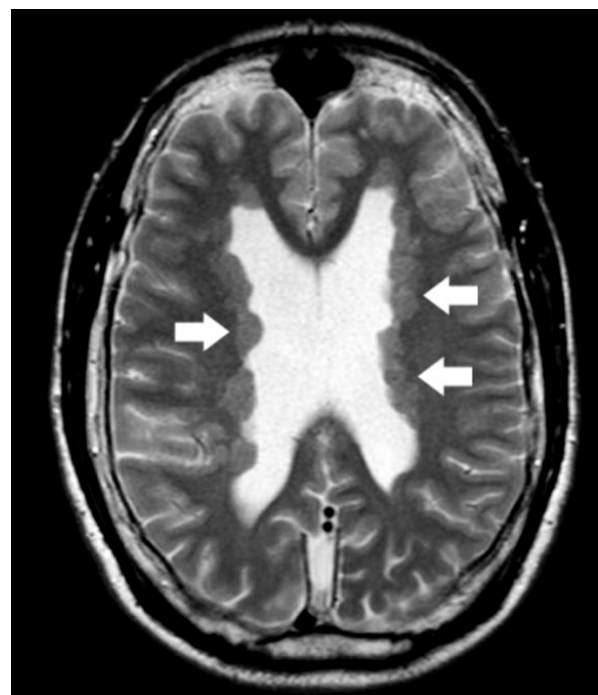


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией [14]: визуализируются узлы гетеротопичного серого вещества головного мозга (указаны стрелками) вдоль боковых желудочков.

Fig. 1. MRI of the brain of a patient with periventricular nodular heterotopy [14].

паренхимы (рис. 2) и интерстициальное поражение легких [17, 18, 21–33]. Нарушение роста легких, ассоциированное с дефицитом филамина А, проявляется в виде мультилобарной гиперинфляции, преимущественно поражающей верхнюю и нижнюю доли легких, с грубым утолщением междолевых перегородок и преходящим ателектазом нижних долей легких [34].

Механизм влияния дефицита филамина А на развитие заболеваний легких окончательно не установлен. Ввиду того что во время дыхания легкие подвергаются механическим воздействиям и филамин А играет важную роль в механочувствительности и механотрансдукции клеток, его аномальные взаимодействия могут влиять на вязкоупругие свойства легких и нарушать формирование и рост альвеол [23, 35]. Кроме того, нельзя исключать участие филамина А в мезенхимальной клеточной миграции. Изменения свойств мезенхимы могут быть напрямую связаны с дефектами миграции клеток во время эмбрионального развития и повреждением легких, описанным у пациентов с мутациями в гене *FLNA* [36]. Кроме того, существует предположение, что нарушение роста легких у таких пациентов ассоциировано с наличием аномальных связывающих способностей между клеточными рецепторами адгезии филамина А и бета-интегрина, которые имеют решающее значение в развитии дыхательных путей [37, 38].

Сроки манифестации респираторной патологии весьма вариабельны. У ряда пациентов симптомы дыхательной недостаточности манифестируют сразу после рождения [28] или в первые месяцы жизни [17, 21, 22], у других — во взрослом возрасте. Например, у одного из 47 больных в серии наблюдений M. Lange и соавт. (2015) [39] диагноз хронической обструктивной болезни легких был верифицирован в возрасте 38 лет, ранее респираторных симптомов у пациента не отмечалось. Вариабельна также клиническая картина респираторных симптомов: от эпизодов рецидивирующих респираторных инфекций до тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности, при которой требуется дополнительная кислородотерапия или респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких — ИВЛ, режим постоянного положительного давления в дыхательных путях — СРАР-терапия). К частым осложнениям прогрессирующего заболевания легких у пациентов с мутациями в гене *FLNA* относится легочная гипертензия [17, 22, 23, 27, 28]. Так, A. Masurel-Paulet и соавт. (2011) [17] наблюдали ребенка с 3 мес жизни с рецидивирующими респираторными инфекциями, двусторонними ателектазами, легочными кистами, трахеобронхомаляцией, легочной гипертензией, бронхиальной астмой и длительной кислородозависимостью (получал кислородотерапию до 6 лет). При гистологическом исследовании ткани легкого данного пациента выявлена панлобулярная эмфизема с заметным уменьшением хрящевой ткани бронхов.

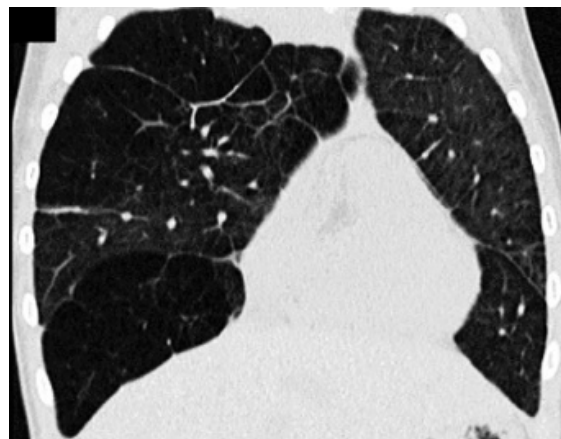


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с мутацией гена *FLNA*, выполненная в возрасте 3,5 года [28]: выраженная гиперинфляция в обоих легких, больше справа, напоминающая врожденную лобарную эмфизему.

Fig. 2. Chest computed tomography of a patient with a *FLNA* gene mutation, performed at the age of 3.5 years) [28].

S. Eltahir и соавт. (2016) [21] опубликовали данные о недоношенном пациенте 1 года жизни, при рождении перенесшем респираторный дистресс-синдром. В дальнейшем у ребенка отмечались рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, острый бронхолит, двусторонняя эмфизема легких с ателектазами базальных отделов легких, легочная гипертензия и кислородозависимость, проводилась длительная ИВЛ. При биопсии легких была выявлена альвеолярная симплификация. Помимо респираторных проявлений у ребенка были диагностированы открытый артериальный проток, тяжелая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обусловленная аномальным расположением правой подключичной артерии и сдавлением пищевода, паховая грыжа. Ребенок умер в возрасте 15 мес [21].

У некоторых пациентов с течением времени наблюдается уменьшение респираторных симптомов, однако ряду пациентов с обширными эмфизематозными изменениями в легких требуется хирургическое вмешательство в виде резекции долей легких [17, 18, 29]. Кроме того, имеются сообщения о необходимости трансплантации легких детям с мутациями гена *FLNA* и прогрессирующей дыхательной недостаточностью [23, 30].

В работе L.C. Burrage и соавт. (2017) [23] опубликованы сведения о 6 пациентах с мутациями гена *FLNA* и тяжелым прогрессирующим поражением легких. У 5 из них респираторные симптомы манифестировали в неонатальном периоде в виде респираторного дистресс-синдрома. Хроническая дыхательная недостаточность развилась в возрасте от 7 нед до 11 мес, а продолжительность ИВЛ до трансплантации легких составила от 2 нед до 6 мес. Всем детям была выполнена трахеостомия в возрасте от 3 до 13 мес. У всех 6 пациентов на компьютерной томограмме органов грудной

клетки наблюдалась выраженная легочная гиперинфляция с ателектазами в прикорневых отделах и нижних долях легких. Трахео- и/или бронхомаляция были обнаружены при бронхоскопии у 5 детей. Двусторонняя трансплантация легкого была проведена в возрасте 5–15 мес. Деканюлированы в течение 4 мес после трансплантации были 5 пациентов, у одного ребенка сложный стеноз трахеи и трахеомаляция привели к отсроченной деканюляции. У 5 пациентов при наблюдении в катамнезе не отмечалось кислородозависимости. Однако даже после трансплантации легких, как было показано в данной публикации, детям необходимо тщательное и регулярное кардиологическое обследование, учитывая риск развития выраженной дилатации восходящей аорты с аортальной регургитацией, что обнаружено у всех пациентов представленной серии наблюдений. У одного ребенка в посттрансплантационном периоде были диагностированы аденовирусная пневмония, осложненная облитерирующим бронхолитом, а также умеренная регургитация на аортальном клапане с выраженной дилатацией восходящего отдела аорты. В возрасте 3 лет эта пациентка подверглась трансплантации сердца и легких, но умерла от вирусной пневмонии через 8 нед после операции [23].

Патология сердечно-сосудистой системы

У пациентов с мутациями в гене *FLNA* наиболее часто описывались пороки митрального и аортального клапанов, открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Кроме того, сообщалось о наличии двусторчатого клапана аорты, дилатации корня аорты, сосудистых аневризм [18, 26, 39]. Большинству пациентов с открытым артериальным протоком требовалась хирургическая коррекция протока, особенно пациентам с сочетанным поражением легких и ранней манифестацией респираторной патологии.

В то время как открытый артериальный проток обычно своевременно диагностируется и лечится, дисплазия клапанов сердца и реже дилатация аорты могут длительно протекать бессимптомно, но все же прогрессировать, приводя к тяжелой сердечной недостаточности [39]. Мутации в гене *FLNA* могут быть ассоциированы с пролапсом митрального клапана, в том числе с миксоматозной дегенерацией митральных створок [40]. Кроме того, описано сочетание мутации в гене *FLNA* и X-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии сердца [41, 42]. Высокая доля сердечно-сосудистой патологии у пациентов с мутациями в гене *FLNA* подчеркивает важность раннего и регулярного кардиологического обследования даже у бессимптомных носителей мутаций.

Другие генетические синдромы

Различные миссенс-мутации или делеции внутри рамки считывания в гене *FLNA* нарушают развитие черепно-лицевых и длинных костей скелета,

что может быть причиной возникновения синдромов, имеющих ряд сходных клинических черт — фронтометафизарной дисплазии (OMIM: 305620), ото-палато-дигитального синдрома I (OMIM: 311300) и II (OMIM: 304120), синдрома Мельника—Нидлза (OMIM: 309350) [43, 44]. Кроме того, позднее была описана ассоциация мутации рамки считывания в гене *FLNA* и церебро-фронтально-фациального синдрома, при котором у ребенка с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией, хроническим запором, дефектом межпредсердной перегородки, пролапсом клапана легочной артерии, диспластическим трикуспидальным клапаном, паховой грыжей отмечались дисморфичные черты лица и черепа (гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, повернутые кзади уши), косоплоскость [45]. Кроме того, имеется сообщение об ассоциации различных мутаций в гене *FLNA* с синдромом Элерса—Данло [46] либо с гипермобильностью суставов вне синдромальной патологии [28, 39].

В нескольких наблюдениях сообщалось о наличии нарушений свертываемости крови у пациентов с мутациями гена *FLNA*. В тромбоцитах филамин А связывает основные рецепторы, обеспечивающие взаимодействие тромбоцитов и сосудистой стенки (гликопротеин Iba и интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$) с цитоскелетом. У пациентов с мутациями *FLNA* сообщалось об аномалиях тромбоцитов по типу макротромбоцитопении [47, 48].

В таблице обобщены результаты наблюдения 83 пациентов с мутациями в гене *FLNA*, иллюстрирующие описанный спектр патологии и представленные в литературе в период с 2006 по 2019 г. (исключены четко очерченные указанные ранее генетические синдромы).

Заключение

Таким образом, подозрения на мутации в гене *FLNA* могут возникать у пациентов, преимущественно женского пола, с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией, нуждающихся в хирургическом вмешательстве (лобарная эмфизема, трахео-, бронхомаляция), и интерстициальными заболеваниями легких, врожденными пороками и малыми аномалиями развития сердца (изолированно или в сочетании). Данные пациенты являются кандидатами на генетическое обследование. Респираторная патология при мутациях гена *FLNA* часто сопровождается кислородозависимостью, в том числе в домашних условиях, в связи с чем важными представляются организация длительной домашней кислородотерапии, обучение ее принципам родителей, опекунов больных детей [51, 52]. Пациенты с прогрессирующей дыхательной недостаточностью могут нуждаться в трансплантации легких. Легочная гипертензия у больных может иметь многофакторный генез [53]. Пациенты с заболеваниями, ассоциированными с мутациями

Таблица. Характеристика пациентов с мутациями в гене *FLNA* по данным литературы [17–19, 21–31, 39, 41, 45, 48–50]
Table. Characteristics of patients with mutations in the *FLNA* gene according to literature data [17–19, 21–31, 39, 41, 45, 48–50]

Характеристика		Число случаев, абс. (%)	
Пол (<i>n</i> =83)	Мужской	9 (11)	
	Женский	74 (89)	
Возраст (<i>n</i> =83)	0–1 год	19 (23)	
	1–18 лет	25 (30)	
	>18 лет	39 (47)	
Патология ЦНС (<i>n</i> =74)	Перивентрикулярная нодулярная гетеротопия	66 (89)	
	Судороги / эпилепсия	43 (58)	
	Когнитивные нарушения	8 (11)	
	Задержка психомоторного развития	4 (5)	
Патология органов дыхания (<i>n</i> =27)	Эмфизематозные изменения/лобарная эмфизема	23 (85)	
	Трахео-, бронхомаляция	9 (33)	
	Интерстициальные заболевания легких	7 (26)	
	Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (7)	
	Кислородозависимость	20 (74)	
Патология легких (<i>n</i> =18)	Альвеолярная симплификация	14 (78)	
	Легочная гипертензионная сосудистая болезнь	12 (67)	
	Эмфизема	4 (22)	
	Легочный альвеолярный гемангиоматоз	1 (6)	
	Врожденная альвеолярная дисплазия	1 (6)	
Патология сердечно-сосудистой системы (<i>n</i> =44)	Врожденные пороки сердца	Открытый артериальный проток	20 (46)
		Дефект межжелудочковой перегородки	9 (21)
		Дефект межпредсердной перегородки	4 (9)
		Двустворчатый аортальный клапан	3 (7)
		Коарктация аорты	1 (2)
	Легочная гипертензия		15 (34)
	Малые аномалии развития сердца		13 (30)
	Пролапс митрального клапана		2 (5)
	Аневризмы мозговых артерий		2 (5)

в гене *FLNA*, нуждаются в мультидисциплинарном подходе к ведению и диагностике этиологически взаимосвязанных множественных поражений различных органов и систем. Безусловно, заболевания, ассоциированные с мутациями в гене *FLNA*, отно-

сятся к редким (орфанным). Однако в отношении них, как и прочих орфанных заболеваний, справедливы слова выдающегося швейцарского педиатра Г. Фанкони: «Редкие болезни редки до тех пор, пока они нам мало известны».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Semple T., Owens C.M.* The radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children: pearls, pitfalls and new kids on the block in 2015. *Radiol Med* 2016; 121(5): 352–361. DOI:10.1007/s11547-015-0599-9

2. *Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H.* The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell Adh Migr* 2011; 5(2): 160–169. DOI: 10.4161/cam.5.2.14401

3. *Baldassarre M., Razinia Z., Burande C.F., Lamsoul I., Lutz P.G., Calderwood D.A.* Filamins regulate cell spreading and initiation of cell migration. *PLoS One* 2009; 4(11): e7830. DOI: 10.1371/journal.pone.0007830

4. *Zhou A.X., Hartwig J.H., Akyurek L.M.* Filamins in cell signaling, transcription and organ development. *Trends Cell Biol* 2010; 20(2): 113–123. DOI: 10.1016/j.tcb.2009.12.001

5. *Hayashi K., Altman A.* Filamin A is required for T cell activation mediated by protein kinase C-theta. *J Immunol* 2006; 177(3): 1721–1728. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1721

6. Leonardi A., Ellinger-Ziegelbauer H., Franzoso G., Brown K., Siebenlist U. Physical and functional interaction of filamin (actin-binding protein-280) and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2. *J Biol Chem* 2000; 275(1): 271–278. DOI: 10.1074/jbc.275.1.271.
7. Robertson S.P. Filamin A: phenotypic diversity. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15(3): 301–307. DOI: 10.1016/j.gde.2005.04.001
8. Fox J.W., Lamperti E.D., Eksioglu Y.Z., Hong S.E., Feng Y., Graham D.A. et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315–1325. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80651-0
9. Sheen V.L., Dixon P.H., Fox J.W., Hong S.E., Kinton L., Sisodiya S.M. et al. Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1775–1783. DOI: 10.1093/hmg/10.17.1775
10. Dubeau F., Tampieri D., Lee N., Andermann E., Carpenter S., Leblanc R. et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995; 118(Pt 5): 1273–1287. DOI: 10.1093/brain/118.5.1273
11. Battaglia G., Chiapparini L., Franceschetti S., Freri E., Tassi L., Bassanini S. et al. Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia* 2006; 47(1): 86–97. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00374.x
12. Guerrini R., Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2010; 38(2): 154–166. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.02.008.
13. Parrini E., Ramazzotti A., Dobyns W.B., Mei D., Moro F., Veggioni P. et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 2006; 129(Pt 7): 1892–1906. DOI: 10.1093/brain/awl125.
14. Lippi G. Neuropsychiatric symptoms and diagnosis of grey matter heterotopia: A case-based reflection. *S Afr J Psychiatr* 2017; 23: 923. DOI: 10.4102/sajpsychiatry.v23i0.923
15. Guerrini R., Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106(2): 160–173. DOI: 10.1002/ajmg.1569
16. Guerrini R., Mei D., Sisodiya S., Sicca F., Harding B., Takahashi Y. et al. Germline and mosaic mutations of FLN1 in men with periventricular heterotopia. *Neurology* 2004; 63(1): 51–56. DOI: 10.1212/01.wnl.0000132818.84827.4d.
17. Masurel-Paulet A., Haan E., Thompson E.M., Goizet C., Thauvin-Robinet C., Tai A. et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet* 2011; 54(1): 25–28. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.09.010.
18. de Wit M.C., Tiddens H.A., de Coe I.F., Mancini G.M. Lung disease in FLNA mutation: confirmatory report. *Eur J Med Genet* 2011; 54: 299–300. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.12.009
19. Reinstein E., Chang B.S., Robertson S.P., Rimoin D.L., Katzir T. Filamin A mutation associated with normal reading skills and dyslexia in a family with periventricular heterotopia. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(8): 1897–1901. DOI: 10.1002/ajmg.a.35455
20. Walker L.M., Katzir T., Liu T., Ly J., Corriveau K., Barzilai M. et al. Gray matter volumes and cognitive ability in the epileptogenic brain malformation of periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Behav* 2009; 15(4): 456–460. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.05.009
21. Eltahir S., Ahmad K.S., Al-Balawi M.M., Bukhamsien H., Al-Mobaïreek K., Alotaibi W. et al. Lung disease associated with filamin A gene mutation: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 97. DOI: 10.1186/s13256-016-0871-1
22. Lord A., Shapiro A.J., Saint-Martin C., Claveau M., Melançon S., Wintermark P. Filamin A Mutation May Be Associated With Diffuse Lung Disease Mimicking Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Newborns. *Respiratory Care* 2014; 59(11): e171–e177. DOI: 10.4187/respcare.02847
23. Burrage L.C., Guillerman R.P., Das S., Singh S., Schady D.A., Morris S.A. et al. Lung Transplantation for FLNA-Associated Progressive Lung Disease. *J Pediatr* 2017; 186: 118–123.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.045
24. Pelizzo G., Collura M., Puglisi A., Pappalardo M.P., Agolini E., Novelli A. et al. Congenital emphysematous lung disease associated with a novel Filamin A mutation. Case report and literature review. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 86. DOI: 10.1186/s12887-019-1460-4
25. Demirel N., Ochoa R., Dishop M.K., Holm T., Gershman W., Brotman G. Respiratory distress in a 2-month-old infant: Is the primary cause cardiac, pulmonary or both? *Respir Med Case Rep* 2018; 25: 61–65. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.06.010
26. Kinane T.B., Lin A.E., Lahoud-Rahme M., Westra S.J., Mark E.J. Case 4-2017. A 2-Month-Old Girl with Growth Retardation and Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2017; 376(6): 562–574. DOI: 10.1056/NEJMcpc1613465
27. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E., Cox D.W., Reardon W. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur J Pediatr* 2019; 178 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00431-018-3301-0
28. Yoshii K., Matsumoto H., Hirasawa K., Sakauchi M., Hara H., Ito S. et al. Microdeletion in Xq28 with a polymorphic inversion in a patient with FLNA-associated progressive lung disease. *Respir Investig* 2019; 57(4): 395–398. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.02.008.
29. Sheldermine S.C., Semple T., Wallis C., Aurora P., Moledina S., Ashworth M.T. et al. Filamin A (FLNA) mutation-A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(10): 1306–1315. DOI: 10.1002/ppul.23695
30. Singh S., Schecter M.G., Guillerman R.P., Baker M.L., Malloy G.B. Case series of four infants with severe infantile respiratory failure associated with Filamin A mutation leading to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A2252.
31. Bickel S., Siefman M., Eid N.S. Interstitial lung disease, bronchiectasis, and asthma in a patient with filamin A, alpha (FLNA) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A5487.
32. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр* 2016; 7: 104–112. [Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Y. To the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of the pulmonary growth and development. *Pediatr* 2016; 7: 104–112 (in Russ.)]
33. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014; 178. [Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Belyashova M.A., Asherova I.K. Interstitial lung disease in infants. Moscow: RUDN University, 2014; 178. (in Russ.)]
34. Semple T.R., Ashworth M.T., Owens C.M. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier... Well, Almost. *Radiographics* 2017; 37(6): 1679–1703. DOI: 10.1148/rg.2017170006
35. Razinia Z., Ma kela T., Yla nne J., Calderwood D.A. Filamins in mechanosensing and signaling. *Annu Rev Biophys* 2012; 41: 227–246. DOI: 10.1146/annurev-biophys-050511-102252
36. Guet R., Ve rollet C., Lamsoul I., Cougoule C., Poincloux R., Labrousse A. et al. Macrophage mesenchymal migration requires podosome stabilization by filamin A. *J Biol Chem* 2012; 287(16): 13051–13062. DOI: 10.1074/jbc.M111.307124
37. Loo D.T., Kanner S.B., Aruffo A. Filamin binds to the cytoplasmic domain of the beta1-integrin. Identification of amino acids responsible for this interaction. *J Biol Chem* 1998; 273: 23304–23312. DOI: 10.1074/jbc.273.36.23304

38. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Под ред. Р.А. Полин. Пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. Москва: Логосфера, 2015; 649. [Bancolari E. Neonatal lungs. Problems and conflicts in neonatology. P.A. Polin (ed.). Translated from English by D.Yu. Ovsyannikov (ed.). Moscow: Logosphaera, 2015; 649. (in Russ.)]
39. Lange M., Kasper B., Bohring A., Rutsch F., Kluger G., Hoffjan S. et al. 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 134. DOI: 10.1186/s13023-015-0331-9
40. Lardeux A., Kyndt F., Lecoite S., Marec H.L., Merot J., Schott J.J. et al. Filamin-a-related myxomatous mitral valve dystrophy: genetic, echocardiographic and functional aspects. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(6): 748–756. DOI: 10.1007/s12265-011-9308-9.
41. Bernstein J.A., Bernstein D., Hehr U., Hudgins L. Familial cardiac valvulopathy due to filamin A mutation. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(9): 2236–2241. DOI: 10.1002/ajmg.a.34132
42. Белозеров Ю.М., Магомедова Ш.М. Синдром X-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии сердца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 55(4): 37–39. [Belozarov Yu.M., Magomedova Sh.M. X-linked myxomatous valvular cardiac dystrophy syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(4): 37–39 (in Russ.)]
43. Robertson S.P., Twigg S.R.F., Sutherland-Smith A.J., Biancalana V., Gorlin R.J., Horn D. et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 2003; 33: 487–491. DOI: 10.1038/ng1119
44. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит. Атлас-справочник. Пер. с англ. под ред. А.Г. Азова. Москва: Практика, 2011; 1024. [Jones K.L. Hereditary syndromes according to David Smith. Atlas-reference. Translated from English by A.G. Azov (ed.). Moscow: Praktika, 2011; 1024. (in Russ.)]
45. Hehr U., Hehr A., Uyanik G., Phelan E., Winkler J., Reardon W. A filamin A splice mutation resulting in a syndrome of facial dysmorphism, periventricular nodular heterotopia, and severe constipation reminiscent of cerebro-fronto-facial syndrome. *J Med Genet* 2006; 43(6): 541–544. DOI: 10.1136/jmg.2005.038505
46. Sheen V.L., Jansen A., Chen M.H., Parrini E., Morgan T., Ravenscroft R. et al. Filamin A mutations cause periventricular heterotopia with Ehlers–Danlos syndrome. *Neurology* 2005; 64(2): 254–262. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149512.79621.DF.
47. Nurden P., Debili N., Coupry I., Bryckaert M., Youlyouz-Margak I., Sole G. et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood* 2011; 118(22): 5928–5937. DOI: 10.1182/blood-2011-07-365601
48. Chardon J.W., Mignot C., Aradhya S., Keren B., Afenjar A., Kaminska A. et al. Deletion of filamin A in two female patients with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(6): 1512–1516. DOI: 10.1002/ajmg.a.35409
49. de Wit M.C., Kros J.M., Halley D.J., de Coe I.F., Verdijk R., Jacobs B.C. et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 426–428. DOI: 10.1136/jnnp.2008.149419
50. Fergelot P., Coupry I., Rooryck C., Deforges J., Maurat E., Solé G. et al. Atypical male and female presentations of FLNA-related periventricular nodular heterotopia. *Eur J Med Genet* 2012; 55(5): 313–318. DOI: 10.1016/j.ejmg.2012.01.018
51. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С., Даниэл-Абу М., Елисеева Т.И. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2018; 97(6): 133–140. [Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Y., Zaitseva A.S., Daniel-Abu M., Eliseeva T.I. Long-term home oxygen therapy in children: in whom, where, how? *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(6): 133–140. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140
52. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей. Учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2019; 7(4): 93–102. [Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Y., Daniel-Abu M. Long-term home oxygen therapy in children. Study guide for doctors and parents in questions and answers. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2019; 7(4): 93–102 (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14008
53. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М., 2013; 416. [Guidelines for pulmonary hypertension in children. L.A. Bokeriya, S.V. Gorbachevsky, M.A. Shkolnikova (eds). Moscow, 2013; 416. (in Russ.)]

Поступила: 17.09.20

Received on: 2020.09.17

Источник финансирования: исследование проведено в рамках финансирования инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме № 031216-0-000 «Изучение клинико-патогенетических аспектов приобретенных и врожденных заболеваний дыхательной системы у детей».

Funding sources: the study was carried out within the framework of financing the initiative research work of the Medical Institute of the RUDN University on topic No. 031216-0-000 “Research of the clinical and pathogenetic aspects of acquired and congenital diseases of the respiratory system in children”.

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

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

Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда

И.М. Хегай¹, И.И. Трунина^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, Г.К. Ходикян⁴, П.В. Шумилов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

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

⁴Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия

Immune system in development and progression of viral myocardial damage

I.M. Khagai¹, I.I. Trunina^{1,2}, T.A. Chebotareva³, G.K. Khodikyan⁴, P.V. Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

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

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

⁴Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

В обзоре представлены сведения о роли иммунной системы в развитии и прогрессировании кардиальной патологии, вызванной вирусной инфекцией. Показана роль лимфоцитов (Т-хелперов-17 – Th17) в персистенции вируса в ткани миокарда. Приведены сведения о повышении уровня интерлейкина-17А, основного цитокина Th17 у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, что доказывает роль этих клеток в прогрессировании кардиальной патологии. Обсуждается роль Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов при воспалительном поражении сердца.

Ключевые слова: дети, вирусный миокардит, дилатационная кардиомиопатия, Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки, Т-хелперы-17.

Для цитирования: Хегай И.М., Трунина И.И., Чеботарева Т.А., Ходикян Г.К., Шумилов П.В. Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(3): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-27-33

This review demonstrates the role of the immune system in the development and progression of cardiac pathology caused by viral infection. The authors describe the role of lymphocytes (T-helper-17–Th17) in the viral persistence in myocardial tissue. They provide the information on increased level of interleukin-17A, the main Th17 cytokine in patients with dilated cardiomyopathy, which proves role of these cells in the progression of cardiac pathology. They discuss the role of T regulatory (Treg) lymphocytes in inflammatory heart disease.

Key words: children, viral myocarditis, dilated cardiomyopathy, T-lymphocytes, regulatory T-cells, T-helper-17 cells.

For citation: Khagai I.M., Trunina I.I., Chebotareva T.A., Khodikyan G.K., Shumilov P.V. Immune system in development and progression of viral myocardial damage. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(3): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-27-33

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хегай Ирина Михайловна – асп. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4979-9733 e-mail: Im.kabu@gmail.com

Трунина Инна Игоревна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением кардиологии Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, гл. внештатный детский специалист-кардиолог Департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0001-9627-2833

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9567-6761 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Чеботарева Татьяна Александровна – д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6607-3793 123242 Москва, Баррикадная ул. 2/1, стр. 1

Ходикян Гита Карапетовна – ст. преподаватель Института общественных наук Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ORCID: 0000-0001-8505-6190 119571 Москва, проспект Вернадского, д. 82

Существует ряд биологических механизмов, защищающих многоклеточный организм от патогенов окружающей среды, и один из таких механизмов – иммунитет [1]. При благоприятном для организма течении воспалительного процесса в ответ на проникновение чужеродного агента происходят существенные изменения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также других клеток иммунной системы и синтезируемых ими белков (цитокинов). Это приводит к завершению воспаления и полному выздоровлению [2]. Однако при определенных обстоятельствах возможно развитие процесса по иным сценариям. В одном случае механизмы иммунного ответа могут быть недостаточно эффективными для элиминации патогена из организма, что ведет к хроническому течению инфекции [3]. В другом случае иммунная система может провоцировать развитие патологических процессов в органах, в которых инфекционный агент играет триггерную роль [4]. В обоих случаях воспалитель-

ный процесс способен прогрессировать, приводя к повреждению тканей и к активации аутоиммунных механизмов повреждения. Исследования роли иммунной системы в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии широко представлены в отечественной и зарубежной литературе. Так, в ряде публикаций описывается роль клеток иммунной системы, провоспалительных цитокинов и аутоантител в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [5–9].

Несмотря на многообразие факторов, способных привести к воспалительному поражению сердца, одним из наиболее частых агентов в детской популяции служит вирусная инфекция. Связь патологии сердца с предшествующей инфекцией отмечается, по различным данным, у 50–80% больных с воспалительными изменениями миокарда [10]. Известно, что кардиальные симптомы могут проявиться через 7–28 дней после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции [10]. При этом с момента возникновения инфекции до появления клинических признаков миокардита может пройти продолжительное время, за которое происходит спонтанная или иммуноопосредованная элиминация возбудителя из организма. Указанные данные могут объяснить отрицательные результаты поиска вирусов или их геномов в биоматериале, что представляет серьезную проблему в изучении и статистической обработке данных по вирусным поражениям сердца [10, 11].

В ходе текущего воспаления в патологический процесс могут вовлекаться не только оболочки сердца, но и его проводящая система и эндотелий сосудов [12]. Известно, что риск поражения сердечно-сосудистой системы выше при инфицировании вирусами, которые носят обобщенное название «кардиотропные». К ним относится группа герпес-вирусов, аденовирусы, энтеровирусы, парвовирус человека B19 и т.д. [13, 14]. Наибольшей кардиотропностью обладают энтеровирусы, которые поражают миокард в 5–15% случаев [12]. В последние годы, благодаря применению молекулярных методов обнаружения генетического материала возбудителя в крови и тканях организма, наблюдается эпидемиологический сдвиг от преимущественного выявления энтеро- и аденовирусов в ткани миокарда в сторону выявления парвовируса B19, вируса герпеса человека 6-го типа и вируса цитомегалии [15].

Ряд работ указывает, что вирусы поражают различные клетки-мишени в сердце. Так, адено- и энтеровирусы тропны к кардиомиоциту, при этом для проникновения внутрь клетки вирусы пользуются специфическим Коксаки-аденовирусным рецептором. Парвовирус B19 в основном инфицирует эндотелиальные клетки миокарда, вирус герпеса человека 6А может напрямую поражать кардиомиоциты, тогда как вирус герпеса человека 6В инфицирует клетки эндотелия сосудов [16, 17].

Персистенция кардиотропных вирусов или течение инфекционного процесса с высокой репликативной активностью вируса не всегда и не у всех лиц приводит к поражению сердца [14]. Согласно работе R. Dennert и соавт. [18] почти 90% людей в течение своей жизни заражаются одним или несколькими кардиотропными вирусами, при этом только у немногих развиваются клинические симптомы поражения сердца. Из изложенного становится очевидно, что, помимо самого возбудителя, на развитие кардиальных осложнений влияют состояние иммунной системы и ряд других факторов, среди которых генетическая предрасположенность и возраст заболевшего. Зависимость характера течения заболевания от возраста пациента можно проследить на примере миокардита. У детей заболевание чаще всего протекает без выраженных кардиальных симптомов, отсутствие своевременной диагностики и терапии может приводить к формированию кардиомиопатии. В то же время первым и единственным проявлением миокардита может быть внезапная сердечная смерть [13]. Дети составляют более уязвимую возрастную группу при течении инфекции, вызванной аденовирусом, тропным к кардиомиоцитам. Примерно 75% поражений сердца при данном заболевании приходится на детский возраст, в то же время на возраст до 5 лет приходится 35–40% случаев кардиомиопатий [12].

Генетическая особенность противовирусного реагирования иммунной системы также во многом определяет характер и тяжесть течения заболевания. D. Lassner и соавт. [19] изучили роль полиморфизма гена хемокинового рецептора-5 (CCR5) в тяжести течения энтеровирусной кардиомиопатии. Хемокиновый рецептор-5 экспрессирован на поверхности антигенпрезентирующих и иммунных эффекторных клеток. Его функция в организме неясна, однако известно, что рецептор играет большую роль в течение воспалительных реакций [20]. D. Lassner и соавт. [19] также выявили статистически значимую корреляцию между генотипом CCR5del32 и спонтанной вирусной элиминацией, сопровождающейся более благоприятным исходом у энтеровирус-позитивных пациентов с воспалительной кардиомиопатией.

Наиболее показательна роль иммунной системы в развитии и прогрессировании кардиальной патологии продемонстрирована на экспериментальных моделях Коксаки В3 вирусного и миозининдуцированного миокардита у грызунов. В 2003 г. J.W. Mason и соавт. [21] предложили выделять в развитии миокардита три фазы, позволяющие увидеть все патологические процессы, происходящие в миокарде, как цепь последовательных событий. В своей работе авторы попытались обобщить накопленные на тот момент знания о патогенетической связи миокардита и дилатационной кардиомиопатии и определить роль иммунной системы в развитии данных заболе-

ваний [21]. Первая фаза воспаления миокарда характеризуется проникновением вируса в миоциты. Вирус Коксаки серотипа В и некоторые аденовирусы используют общий трансмембранный рецептор (рецептор вируса Коксаки и аденовируса — КАР) для интернализации вирусного генома в миоцит. После проникновения вирусов острое повреждение миоцитов, индуцированное репликацией вируса, приводит к некрозу клеток, экспрессии внутриклеточных антигенов (например, кардиального миозина) и активации иммунной системы хозяина, которая проявляется воспалительной клеточной инфильтрацией и сдерживает попадание патогена в здоровые кардиомиоциты. Первая фаза миокардита завершается элиминацией вирусов (при адекватном иммунном ответе) или переходом во вторую. Вторая фаза миокардита — фаза аутоиммунного повреждения кардиомиоцитов развивается при активации аутоиммунного ответа в условиях элиминации чужеродного агента из организма. Этот процесс реализуется посредством следующих механизмов: 1) активации аутореактивных Т-клеток в ходе некроза кардиомиоцитов; 2) поликлональной активации лимфоцитов; 3) активации Т-клеток вследствие действия ряда факторов, в том числе цитокинов; 4) феномена молекулярной мимикрии [21, 22]. На роль генетических факторов среди возможных причин развития аутоиммунных заболеваний, а именно полиморфизма генов, вовлеченных в регуляцию иммунной системы, и внешних факторов, среди которых большое значение принадлежит инфекционным агентам, указывают M.D. Rosenblum и соавт. [23]. Третья фаза характеризуется процессами ремоделирования миокарда [21, 22].

В большинстве случаев течение миокардита заканчивается выздоровлением, однако у ряда лиц заболевание способно прогрессировать, сопровождаться патологическим ремоделированием миокарда, которое включает гипертрофию, тканевой фиброз, апоптоз кардиомиоцитов и дилатацию камер сердца со снижением сократительной способности миокарда [24]. По мнению S. Pankuweit и соавт. [25], на восприимчивость к вирусной инфекции, степень воспаления и персистенцию вирусной инфекции влияют не только штамм вируса, но и возраст и пол пациента.

Роль Т-клеточного звена иммунитета в развитии миокардита

В исследованиях на животных доказано, что сердце здоровой взрослой мыши содержит лейкоциты всех основных классов, включая мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, В- и Т-клетки [26]. При развитии воспалительных процессов количество привлекаемых в миокард клеток прогрессивно растет. Так, гистологически миокард пациентов с острым миокардитом характеризуется первичной очаговой клеточной инфильтрацией лимфоцитами, лейкоцитами, моноцитами и макрофагами [27]. Исследо-

вания на мышинных моделях продемонстрировали исключительную роль иммунной системы, а именно субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов в развитии и прогрессировании заболевания [28].

Впервые значение Т-клеток в патогенезе миокардита продемонстрировали J.F. Woodruff и соавт. в 1974 г. [29]. В последующие годы ученые проводили ряд исследований с целью подтверждения участия Т-клеток в патогенезе вирусного миокардита и определения подтипа Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в воспалительном повреждении миокарда. Так, М.А. Опаевский и соавт. в 1999 г. [30] продемонстрировали вклад субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в развитие Коксаки В3 вирусного миокардита у мышей. С целью изучения вклада субпопуляций Т-клеток в восприимчивость хозяина к миокардиту, вызванному серотипом В3 вируса Коксаки, ученые исследовали мышей, лишенных CD4 (CD4^{-/-}), либо CD8 (CD8^{-/-}), либо обоих популяций клеток (CD4^{-/-}, CD8^{-/-}) или Т-клеточной цепи бета-рецептора (ТКР-бета^{-/-}). У мышей без CD8^{-/-} наблюдалось более тяжелое течение заболевания в сравнении с мышами без CD4^{-/-}. Однако удаление клеток обеих популяций (CD4 и CD8) эффективнее защищало мышей от развития миокардита [30].

В последующие годы научные исследования были направлены на определение значения Т-хелперов (Th) в патогенезе вирусного миокардита. Первоначально ключевая роль в возникновении миокардита отдавалась балансу Th1-/Th2-лимфоцитов [31]. Однако по мере развития иммунологии, после первого описания антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 8-го типа (CTLA-8), позже переименованного в интерлейкин (IL)-17A, началось активное изучение клеток, продуцирующих данный цитокин [32, 33].

На протяжении долгого времени иммунологи придерживались концепции, согласно которой клетки CD4⁺ дифференцируются в два подкласса — Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2). Однако по мере накопления новых данных стало очевидно, что данной концепции недостаточно для описания всех патологических процессов, происходящих в организме. История открытия Th17-лимфоцитов начинается с 2003 г., когда S. Aggarwal и соавт. [34] в своей работе определили решающую роль нового на тот момент цитокина — IL-23 в активации Т-клеток и продукции ими IL-17.

В 2005 г. L.E. Harrington и соавт. [35] опубликовали данные, в которых бросили вызов парадигме общего пути развития Т-хелперов, выдвинутую в 1986 г., и предложил выделить еще одну субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток. Этот Т-лимфоцит, продуцирующий IL-17A и ряд других цитокинов, таких как IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 и хемокиновый лиганд-20 (CCL20), был назван Т-хелпером-17, или Th17. Биологическая роль Th17-лимфоцитов и синтезируемых ими провоспалительных

цитокинов заключается в защите организма от вне- и внутриклеточных бактериальных патогенов, вирусов и грибов. Следует отметить, что при определенных условиях провоспалительные механизмы могут стать избыточными, приводя к повреждению тканей. Кроме того, позже было показано, что Th17-лимфоциты являются ключевыми клетками, участвующими в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Изучена роль Th17-лимфоцитов в патогенезе системной красной волчанки, ревматоидного артрита, энцефаломиелита, сахарного диабета, бронхиальной астмы и др. [36–38].

В 2010 г. J. Yuan и соавт. [39] продемонстрировали роль Th17-лимфоцитов в репликации вирусов. Путем инфицирования мышей линии BALB/c Коксаки вирусом В3 ученые моделировали у животных заболевание, сходное с вирусным миокардитом человека. Морфологически в сердце выявлялись очаговые клеточные инфильтраты, некроз и фиброз миокарда. В работе было обнаружено, что одновременно с увеличением репликации вируса в организме увеличивалось количество селезеночных Th17-лимфоцитов, а также повышался уровень мРНК IL-17 в миокарде и концентрация IL-17 в сыворотке крови, что сопровождалось прогрессированием повреждения тканей. После нейтрализации IL-17 путем введения антител к цитокину выраженность патологических изменений в миокарде уменьшалась, снижались как репликация вируса, так и уровень провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-1b. Эти данные позволили авторам предположить роль Th17-лимфоцитов в репликации Коксаки В3 вируса у мышей с острым миокардитом, индуцированным вирусом [39]. Указанные данные хорошо согласуются с результатами, полученными Y. Xie и соавт. [40], которые в 2011 г. также выявили повышение уровня вирусной репликации, количества Th17-лимфоцитов в селезенке и уровня провоспалительного IL-17A в сыворотке крови у мышей с текущим миокардитом, индуцированным вирусом. Учеными отмечено, что в ответ на нейтрализацию IL-17 повышались продукция интерферона-гамма и активность Th1-клеток, приводя к эффективному контролю за уровнем вирусной репликации [40].

Роль интерферона-гамма при миокардите доказана еще в 2005 г. М. Афанасьевой и соавт. [41]. У мышей, утративших способность синтезировать интерферон-гамма или рецептор к нему, миокардит протекал тяжелее, чем у мышей контрольной группы. Помимо интерферона-гамма, способность ограничивать выраженность воспаления была проявлена и IL-10, одним из цитокинов Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов. Введение крысам генетической конструкции, кодирующей IL-10, предотвращало развитие миокардита [42]. В последующие годы ученые проводили ряд исследований для определения роли Treg-лимфоцитов, баланса Treg- и Th17-лимфоцитов в норме и патологии. Было показано, что регуляторные Т-лимфо-

циты принадлежат к субпопуляции CD4 Т-лимфоцитов и характеризуются экспрессией биомаркера Foxp3 и CD25. Функция Treg-лимфоцитов связана с поддержанием гомеостаза организма. В последние годы показано, что Treg-лимфоциты подавляют большинство популяций иммунных клеток, включая лимфоциты, различные типы макрофагов, дендритные клетки и В-клетки [43]. Иммуносупрессивная функция Treg-лимфоцитов зависит от противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-35 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Нарушение в синтезе и функционировании Treg-лимфоцитов может приводить к аномальному иммунному ответу и развитию различной патологии. В литературе представлены сведения о роли Treg-лимфоцитов в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемический инсульт, болезнь Кавасаки, легочная гипертензия [9, 44]. В модели экспериментального аутоиммунного миокардита у мышей и крыс число Treg-лимфоцитов обратно коррелировало с тяжестью заболевания. Существует ряд моделей вирусного миокардита, которые продемонстрировали защитную роль Treg-лимфоцитов в течении индуцированного вирусами миокардита у мышей [45].

Однако в литературе имеются и противоположные данные, демонстрирующие способность Treg-лимфоцитов усиливать воспаление при Коксаки В3 вирусном миокардите [24]. Так, в своем эксперименте X. Yuan и соавт. [39] обнаружили, что при экспериментальном Коксаки В3 вирусном миокардите у мышей одновременно увеличивалось содержание Treg- и Th17-лимфоцитов и синтезируемых ими цитокинов. Нейтрализация IL-17 приводила к снижению числа Treg-лимфоцитов, в то время как общее количество Т-лимфоцитов возрастало, что сопровождалось подавлением репликации вируса. Таким образом, исследование показало способность вируса индуцировать ранний иммуносупрессивный ответ за счет быстрой и устойчивой активации иммуносупрессивных Foxp3 Treg-лимфоцитов. Из приведенных авторами данных следует, что баланс между иммуносупрессивным действием Treg-лимфоцитов и провоспалительным действием Th17-лимфоцитов является ключевым фактором в нормальном иммунном ответе организма, а дисбаланс в этой системе приводит к развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний [40].

Роль Т-клеточного звена иммунитета в прогрессировании повреждения миокарда

В детской популяции течение миокардита в 46% случаев приводит к развитию кардиомиопатии [24]. На дилатационную кардиомиопатию, развившуюся вследствие перенесенного миокардита, приходится примерно 50% всех трансплантаций сердца [46]. Участие иммунной системы в развитии этого заболевания доказывается публикациями, описывающими повышение уровня аутоантител, реагирующих про-

тив внутриклеточных антигенов сердца у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [47]. Существуют исследования, доказывающие роль IL-17A при хроническом аутоиммунном миокардите и дилатационной кардиомиопатии у мышей. В 2010 г. G. Baldeviano и соавт. [48] показали, что IL-17A-дефицитные мыши были защищены от ремоделирования сердца, возникающего вследствие острого миокардита, и у них не развивалась дилатационная кардиомиопатия. Спустя 8 лет S. Bansal и соавт. [49] обнаружили роль Treg-лимфоцитов в прогрессировании ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии. В эксперименте ученые вызывали у мышей инфаркт миокарда и сердечную недостаточность путем лигирования коронарной артерии. Было выявлено, что ишемическая кардиомиопатия у мышей вызывает привлечение в очаг повреждения и активную пролиферацию Treg-лимфоцитов с провоспалительной и недостаточной иммуносупрессивной активностью. Эти Treg-лимфоциты с нарушенной функцией способствовали ремоделированию сердца, приводя к гипертрофии, фиброзу и неоваскуляризации тканей. Таким образом, авторы делают вывод, что дисфункция Treg-лимфоцитов может лежать в основе постоянного и хронического воспаления, наблюдаемого при сердечной недостаточности [49].

Большинство представленных в литературе исследований миокардита и дилатационной кардиомиопатии проводились на моделях грызунов. Одной из работ, проведенных у человека, является исследование, опубликованное в 2014 г. Н.П. Саниной и соавт. [50]. Ученые изучали особенности цитокинового профиля у больных с инфекционно-иммунным миокардитом и постмиокардитическим кардиосклерозом. Авторами было выявлено почти семикратное увеличение уровня IL-17A, IL-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора у больных с инфекционно-иммунным миокардитом. Их концентрация в сыворотке крови превышала норму во 2-ю неделю, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания. Концентрации Th17-цитокинов оказались значительно повышенными и у больных с постмиокардитическим кардиосклерозом. Роль Th17-лимфоцитов в прогрессировании патологии сердца давно исследуется

учеными. Полученные данные динамики изменения концентраций Th17-цитокинов указывают на вероятную патогенетическую роль Th17-лимфоцитов в процессах ремоделирования миокарда [50, 51]. Сходные результаты были получены и зарубежными исследователями. Так, J. Myers и соавт. [46] у пациентов с миокардитом/дилатационной кардиомиопатией выявили Th17-иммунофенотип, который характеризовался повышением содержания Th17-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TGF- β , IL-23), участвующих в реакциях Th17-лимфоцитов, и снижением количества Treg-лимфоцитов. Наиболее примечательно, что повышение содержания Th17-лимфоцитов коррелировало с проявлениями сердечной недостаточности. Таким образом, изменение в балансе Th17- и Treg-лимфоцитов у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией обуславливает актуальность углубленных исследований иммунопатогенеза для решения проблемы низкой эффективности диагностики и определения тактики ведения пациентов с указанными заболеваниями.

Заключение

Поражение миокарда вследствие перенесенной инфекции — тяжелое осложнение, которое может привести к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни. Особенно уязвимы дети, на которых приходится большая часть заболеваний, вызванных вирусами, тропными к миокарду. Значение иммунной системы в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии недостаточно изученная область. В то же время очевидно, что иммунная система играет важную роль в возникновении и прогрессировании поражений миокарда. Возрастающее понимание роли иммунной системы в генезе кардиальной патологии открывает для ученых возможность для поиска и разработки новых путей фармакологической модуляции Th17-зависимых иммунопатологических процессов у пациентов. Выявление закономерных реакций иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию, сопровождающуюся развитием кардиальных осложнений, поможет в ранние сроки начать адекватное лечение и предупредить прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 2019; 391.
2. Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Seminars in immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg 2016; 38(4): 471–482. DOI: 10.1007/s00281-016-0558-0
3. Rosendahl H.S., van Beek J., de Jonge J., Luytje W., van Baarle D. T cell responses to viral infections — opportunities for peptide vaccination. *Front Immunol* 2014; 5: 171–182. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00171
4. Дегтярева Е.А., Новикова Ю.Ю., Кантемирова М.Г., Куфа М.А., Павлова Е.В., Скоропупов А.А. Этапный подход к диагностике хронического миокардита у ребенка с хроническим тонзиллитом. *Трудный пациент* 2017; 15(8–9): 43–46. [Degtyareva E.A., Novikova Yu.Yu., Kantemirova M.G., Kufa M.A., Pavlova E.V., Skoropupov A.A. Consecutive approach to the diagnosis of chronic myocarditis in a child with chronic tonsillitis. *Trudnyj patsient* 2017; 15(8–9): 43–46. (in Russ.)]
5. Кантемирова М.Г., Луценко Я.В., Абросимова А.А., Кузьменко Л.Г., Полетаев А.Б., Дегтярева Е.А. Особенности

- спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(2): 68–72. [Kantemirova M.G., Lutsenko Ya.V., Abrosimova A.A., Kuzmenko L.G., Poletayev A.B., Degtyareva E.A. The spectrum of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2010; 55(2): 68–72. (in Russ.)]
6. Полякова Е.Б., Школьников М.А. Значение аутоиммунных механизмов в патофизиологии синдрома слабости синусового узла у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 51(5): 46–48. [Polyakova E.B., Shkolnikova M.A. Significance of autoimmune mechanisms in the pathophysiology of sick sinus syndrome in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2006; 51(5): 46–48. (in Russ.)]
 7. Котлукова Н.П., Артеменко О.И., Давыдова М.П., Архангельская О.Н., Курбатова Л.А. Участие провоспалительных цитокинов в формировании легочной гипертензии при врожденных пороках сердца. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010; 89(3): 27–31. [Kotlukova N.P., Artemenko O.I., Davydova M.P., Arhangel'skaya O.N., Kurbatova L.A. Participation of pro-inflammatory cytokines in the formation of pulmonary hypertension in congenital heart disease. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2010; 89(3): 27–31. (in Russ.)]
 8. García-Carrasco M., Soto-Santillà P., Mendoza-Pint C., González-Ramírez R., López-Carmona A., Munguía-Realpozo P. et al. The role of circulating regulatory T cell levels on subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. Mediat Inflamm 2018; 2018: 1–8. DOI: 10.1155/2018/3271572
 9. Albany C.J., Trevelin S.C., Giganti G., Lombardi G., Scottà C. Getting to the Heart of the Matter: The role of Regulatory T-cells (Tregs) in Cardiovascular Disease (CVD) and Atherosclerosis. Front Immunol 2019; 10: 2795–2805. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02795
 10. Антонова Т.В., Жевнерова Н.С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики. Журнал инфектологии 2014; 5(2): 13–21. [Antonova T.V., Zhevnerova N.S. Viral myocarditis: etiology and pathogenesis, problems of diagnostics. Zhurnal infektologii 2014; 5(2): 13–21. (in Russ.)]
 11. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Schönian U., Maisch B., ESETCID Investigators. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) First Epidemiological Results. Herz 2000; 25(3): 279–285. DOI: 10.1007/s000590050021
 12. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. Журнал инфектологии 2017; 9(4): 14–23. [Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S. Defeat of the cardiovascular system in viral infections. Zhurnal infektologii 2017; 9(4): 14–23. (in Russ.)]
 13. Басаргина Е.Н. Миокардит у детей: трудности диагностики и лечения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(2): 152–160. [Basargina E.N. Myocarditis in children: problems of diagnosis and treatment. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2015; 94(2): 152–160. (in Russ.)]
 14. Ivanova S.K., Angelova S.G., Stoyanova A.P., Georgieva I.L., Nikolaeva-Glomb L.K., Mihneva Z.G. et al. Serological and molecular biological studies of parvovirus B19, coxsackie B viruses, and adenoviruses as potential cardiotropic viruses in Bulgaria. Folia medica 2016; 58(4): 250–256. DOI: 10.1515/folmed-2016-0036
 15. Maisch B., Pankuweit S. Current treatment options in (peri) myocarditis and inflammatory cardiomyopathy Herz 2012; 37(6): 644–656. DOI: 10.1007/s00059-012-3679-9
 16. Nielsen T.S., Hansen J., Nielsen L.P., Baandrup U.T., Baner J. The presence of enterovirus, adenovirus, and parvovirus B19 in myocardial tissue samples from autopsies: an evaluation of their frequencies in deceased individuals with myocarditis and in non-inflamed control hearts. Forensic Sci Med Pathol 2014; 10(3): 344–350. DOI: 10.1007/s12024-014-9570-7
 17. Reddy S., Eliassen E., Krueger G.R., Das B.B. Human herpesvirus 6-induced inflammatory cardiomyopathy in immunocompetent children. Ann Pediatr Cardiol 2017; 10(3): 259–268. DOI: 10.4103/apc.APC_54_17
 18. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur Heart J 2008; 29(17): 2073–2082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn296
 19. Lassner D., Siegmund C.S., Kühl U., Rohde M., Stroux A., Escher F. et al. CCR5del32 genotype in human enteroviral cardiomyopathy leads to spontaneous virus clearance and improved outcome compared to wildtype CCR5. J Transl Med 2018; 16(1): 249–260. DOI: 10.1186/s12967-018-1610-8
 20. Fantuzzi L., Tagliamonte M., Gauzzi M.C., Lopalco L. Dual CCR5/CCR2 targeting: opportunities for the cure of complex disorders. Cell Mol Life Sci 2019; 76(24): 4869–4886. DOI: 10.1007/s00018-019-03255-6
 21. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovascular Res 2003; 60(1): 5–10. DOI: 10.1016/S0008-6363(03)00437-1
 22. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F., Ukena C., Lenski M., Yilmaz A. et al. Update on myocarditis. J Amer Coll Cardiol 2012; 59(9): 779–792. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074
 23. Rosenblum M.D., Remedios K.A., Abbas A.K. Mechanisms of human autoimmunity. J Clin Invest 2015; 125(6): 2228–2233. DOI: 10.1172/JCI178088
 24. Vdovenko D., Eriksson U. Regulatory Role of CD4. J Immunol Res 2018; 2018: 4396351. DOI: 10.1155/2018/4396351
 25. Pankuweit S., Portig I., Maisch B. Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms. Herz 2002; 27(7): 669–676. DOI: 10.1007/s00059-002-2421-4
 26. Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. Nat Rev Immunol 2018; 18(12): 733–744. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8
 27. Kühl U., Schultheiss H.P. Myocarditis in Children. Heart Fail Clin 2010; 6(4): 483–496. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.009
 28. Zhao L., Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. J Immunol Res 2018; 2018: 5301548. DOI: 10.1155/2018/5301548
 29. Woodruff J.F., Woodruff J.J. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease. J Immunol 1974; 113(6): 1726–1734.
 30. Opavsky M.A., Penninger J., Aitken K., Wen W.H., Dawood F., Mak T. et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of $\alpha\beta$ T lymphocytes to coxsackieviral infection. Circ Res 1999; 85(6): 551–558. DOI: 10.1161/01.RES.85.6.551
 31. Cunningham M.W. Cardiac myosin and the TH1/TH2 paradigm in autoimmune myocarditis. Am J Pathol 2001; 159(1): 5–12. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61665-3
 32. Kuwabara T., Ishikawa F., Kondo M., Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. Mediat Inflamm 2017; 2017: 3908061. DOI: 10.1155/2017/3908061
 33. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. Inter J Mol Sci 2020; 21(4): 1314. DOI: 10.3390/ijms21041314
 34. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.H., de Sauvage F.J., Gurney A.L. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. J Biol Chem 2003; 278(3): 1910–1914. DOI: 10.1074/jbc.M207577200
 35. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M. et al. Interleukin 17—producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol 2005; 6(11): 1123–1132. DOI: 10.1038/ni1254

36. Салмаси Ж.М., Санина Н.П., Макарьков А.И., Островский Е.И., Линник А.П., Хишова Н.Н. Роль Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции в патогенезе воспалительных поражений миокарда. Российский иммунологический журнал 2012; 6(3): 211–222. [Salmasi J.M., Sanina N.P., Makarkov A.I., Ostrovsky E.I., Linnik A.P., Khishova N.N. The role of Th17 mediated mechanisms of immune regulation in pathogenesis of inflammatory heart disease. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2012; 6(3): 211–222. (in Russ.)]
37. Noack M., Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev 2014; 13(6): 668–677. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
38. Yasuda K., Takeuchi Y., Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. Semin Immunopathol 2019; 41(3): 283–297. DOI: 10.1007/s00281-019-00733-8
39. Yuan J., Yu M., Lin Q.W., Cao A.L., Yu X., Dong J.H. et al. Th17 Cells Contribute to Viral Replication in Coxsackievirus B3-Induced Acute Viral Myocarditis. J Immunol 2010; 185(7): 4004–4010. DOI: 10.4049/jimmunol.1001718
40. Xie Y., Chen R., Zhang X., Chen P., Liu X., Xie Y. et al. The role of Th17 cells and regulatory T cells in Coxsackievirus B3-induced myocarditis. Virol 2011; 421(1): 78–84. DOI: 10.1016/j.virol.2011.09.006
41. Afanasyeva M., Georgakopoulos D., Belardi D.F., Bedja D., Fairweather D., Wang Y. et al. Impaired up-regulation of CD25 on CD4+ T cells in IFN- γ knockout mice is associated with progression of myocarditis to heart failure. Proc Nat Acad Sci 2005; 102(1): 180–185. DOI: 10.1073/pnas.0408241102
42. Chang H., Hanawa H., Yoshida T., Hayashi M., Liu H., Ding L. et al. Alteration of IL-17 related protein expressions in experimental autoimmune myocarditis and inhibition of IL-17 by IL-10-Ig fusion gene transfer. Circ J 2008; 72(5): 813–819. DOI: 10.1253/circj.72.813
43. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. Front Immunol 2019; 10: 3100. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03100
44. Galeotti C., Kaveri S.V., Cimaz R., Koné-Paut I., Bayry J. Pre-disposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. Drug Discov Today 2016; 21(11): 1850–1857. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.004
45. Shi Y., Fukuoka M., Li G., Liu Y., Chen M., Konviser M. et al. Regulatory T Cells Protect Mice Against Coxsackievirus-Induced Myocarditis Through the Transforming Growth Factor β -Coxsackie-Adenovirus Receptor Pathway. Circulation 2010; 121(24): 2624–2634. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893248
46. Myers J.M., Cooper L.T., Kem D.C., Stavakis S., Kosanke S.D., Shevach E.M. et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. JCI Insight 2016; 1(9): 1–19. DOI: 10.1172/jci.insight.85851
47. San Martín M.A., García Á., Rodríguez F.J., Terol I. Dilated cardiomyopathy and autoimmunity: an overview of current knowledge and perspectives. Rev Esp Cardiol 2002; 55(5): 514–524. DOI: 10.1016/s0300-8932(02)76644-x
48. Baldeviano G.C., Barin J.G., Talar M.V., Srinivasan S., Bedja D., Zheng D. et al. Interleukin-17A Is Dispensable for Myocarditis but Essential for the Progression to Dilated Cardiomyopathy. Circ Res 2010; 106(10): 1646–1655. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.213157
49. Bansal S.S., Ismahil M.A., Goel M., Zhou G., Rokosh G., Hamid T. et al. Dysfunctional and proinflammatory regulatory T-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy. Circulation 2019; 139(2): 206–221. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036065
50. Санина Н.П., Палеев Ф.Н., Макарьков А.И., Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н., и др. Цитокиновый профиль Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов при вирусных миокардитах. Альманах клинической медицины 2014; 35: 22–29. [Sanina N.P., Paleev F.N., Makarkov A.I., Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishova N.N. et al. Cytokine profile of Th1-, Th2- and Th17-lymphocyte subpopulations in infectious myocarditis. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2014; 35: 22–29. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-22–29
51. Палеев Ф.Н., Санина Н.П., Макарьков А.И., Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н., и др. Иммунологическая характеристика воспалительных заболеваний миокарда вирусной этиологии. Альманах клинической медицины 2014; 35: 12–21. [Paleev F.N., Sanina N.P., Makarkov A.I., Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishova N.N. Immunological features of inflammatory myocardial diseases due to viral infections. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2014; 35: 12–21. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-12–21

Поступила: 14.08.20

Received on: 2020.08.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность

С.Ю. Маталаева

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Gallstone disease in children and comorbidity

S.Yu. Matalayeva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Приведены современные сведения о коморбидных заболеваниях при желчнокаменной болезни как у взрослых, так и у детей. Описана их патогенетическая взаимосвязь с формированием желчных камней. Освещены вопросы причинно-значимых факторов развития как желчнокаменной болезни, так и сопутствующих ей коморбидных состояний. Указано на общность обменных нарушений при холелитиазе и метаболическом синдроме. Описаны механизмы формирования не только холестериновых, но и пигментных желчных камней. Указано на возможность формирования последних на фоне как соматических, так и инфекционных болезней. Показана роль лекарственных средств при формировании желчных конкрементов. Обоснована необходимость индивидуального подхода и разработки персонализированных методов профилактики и лечения холелитиаза в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, ожирение, коморбидность.

Для цитирования: Маталаева С.Ю. Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 34–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-34-39

The article provides current information on comorbid diseases in both adults and children with cholelithiasis. It describes their pathogenetic relationship with the formation of gallstones. The authors highlight the causal factors in the development of both gallstone disease and accompanying comorbid conditions. They demonstrate the generality of metabolic disorders in cholelithiasis and metabolic syndrome. The article describes the mechanisms of formation of both cholesterol and pigmented gallstones, which can be formed against the background of both somatic and infectious diseases. The article shows the role of drugs in the formation of gallstones. The authors substantiate the necessity of an individual approach and the development of personalized methods of prevention and treatment of cholelithiasis in children.

Key words: children, gallstone disease, metabolic syndrome, obesity, comorbidity.

For citation: Matalayeva S.Yu. Gallstone disease in children and comorbidity. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 34–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-34-39

Желчнокаменная болезнь у детей — наследственно детерминированная болезнь печени и желчных путей, в основе которой лежит нарушение процессов желчеобразования и желчевыделения. Заболевание сопровождается хроническим асептическим воспалением в стенке желчного пузыря, исходом которого служат его склероз и дистрофия. По данным 24-го Всемирного конгресса гастроэнтерологов, желчнокаменная болезнь встречается у 10–20% взрослого населения планеты [1], в детском возрасте частота выявления ее значительно ниже, по разным данным варьирует от 0,13 до 0,22% [2]. Повсеместно наблюдается тенденция к увеличению распространенности холелитиаза как у взрослых, так и у детей. Так, в России ежегодная обращаемость по поводу желчнокаменной болезни составляет около 1 млн людей и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий [3]. По результатам последних исследований, желчнокаменная болезнь занимает

3-е место по распространенности после заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [4].

Согласно данным компьютерного мониторинга диспансеризации детского населения Российской Федерации заболевания пищеварительной системы находятся на 2-м месте, в их структуре болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей занимают одну из лидирующих позиций после заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Обращает внимание, что по отчетам Министерства здравоохранения, на фоне снижения общей заболеваемости детского населения с 183 499,4 до 174 694,0 на 100 000 детей наблюдается прирост количества случаев впервые выявленных заболеваний эндокринной системы, в том числе нарушений питания и обмена веществ с 1513,2 до 1528,0 на 100 000 детского населения (2014 г. и 2018 г. соответственно) [5].

С ростом заболеваемости населения в повседневной клинической практике врачи все чаще сталкиваются с проблемой коморбидности; это обуславливает необходимость более детального анализа причин возникновения заболевания и подбор эффективного лечения. Медикаментозная терапия коморбидных заболеваний зачастую приводит к полипрагмазии,

© Маталаева С.Ю., 2021

Адрес для корреспонденции: Маталаева Светлана Юрьевна — асс. кафедры педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2175-1239

350063 Краснодар, ул. М. Седина, д. 4

e-mail: s.matalayeva@mail.ru

что влечет рост материальных затрат пациентов и уменьшению их приверженности к лечению.

Под коморбидностью (от латинского «со» вместе, «morbus» — болезнь, т.е. «соболезненность») понимают сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний либо синдромов, когда ни один из них не является осложнением другого, при условии, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [6]. Данный термин впервые предложил и широко стал применять в своей практике американский врач, исследователь и эпидемиолог A.R. Feinstein в 1970 г., который, анализируя соматических больных с острой ревматической лихорадкой, обнаружил, что у пациентов с сопутствующей патологией прогноз течения болезни хуже. Данной работе предшествовало первое упоминание о проблеме множественных болезней французским врачом С.J. Bouchard в 1870 г., который отметил склонность пациентов с болезнями суставов (артрит, подагра, ревматизм) иметь одновременно и другие заболевания: сахарный диабет, ожирение, мигрень, ранний атеросклероз, камни желчного и мочевого пузыря, дерматозы и др. Позднее немецкий педиатр M.V. Pfaundler в 1921 г. предложил называть сочетание двух болезней синтропией.

Н.С. Крамер [7] и М. Van den Akker [8] уточнили понятие коморбидности, определив ее как сочетание у одного больного одного или двух хронических заболеваний. Эти же авторы предложили первую классификацию коморбидности, выделяя причинную коморбидность (поражение различных органов и систем единым патологическим агентом), осложненную (отдаленный результат действия основного заболевания на органы-мишени), ятрогенную (результат медикаментозного действия) и неуточненную [7, 8].

В зарубежной литературе можно встретить термины «полиморбидность» и «мультиморбидность», в отечественной же чаще используют такие синонимы, как полипатия, мультифакторные заболевания, соболезненность. Под полипатией понимают болезненное состояние организма человека, вызванное множеством патологических процессов (патофизиологические и патоморфологические), их проявления, осложнения, последствия, которые квалифицируются как нозологические единицы, синдромы, клинические признаки и симптомы [9]. Термины «сочетанные патологии» и «сочетанные заболевания» используются значительно реже и так же, как коморбидность и мультиморбидность, не имеют единого определения. Сочетанная патология — это расширенная группа, включающая патологические изменения любого ранга в различных системах и органах, возникающие как при одном (системном) заболевании, так и при нескольких взаимосвязанных или невязанных между собой.

Чаще всего в практической деятельности понятия коморбидность и мультиморбидность клини-

цисты используют как синонимы, однако имеются различия. Другие авторы противопоставляют эти понятия. Коморбидность определяется наличием единого патогенетического звена, которое связывает несколько заболеваний, а поли-/мультиморбидность — как наличие множественных заболеваний, скорее, не связанных между собой [10]. Несмотря на множество публикаций в зарубежной и отечественной литературе авторам не всегда удается выделить первопричинное заболевание, которое будет способствовать развитию другого.

Для оценки совокупности синдромов, определяющих тяжесть состояния пациента, и прогнозирования течения заболевания используются шкалы коморбидности. Система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), разработанная в 1968 г. B.S. Linn, дала возможность врачам оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса их пациентов. Эта шкала подразумевает суммарную оценку состояния каждой из систем органов: 0 соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, 1 — легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, 2 — болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, 3 — заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а 4 — тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. По мнению разработчиков, максимальные результаты не совместимы с жизнью больных [11]. Эту шкалу CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) в 1991 г. усовершенствовал M.D. Miller, добавив учет возраста больных и особенностей течения заболевания у пожилых пациентов.

Практически одновременно с B.S. Linn в 1973 г. группой ученых был создан индекс Kaplan–Feinstein, по результатам определения которого стали учитывать влияние сопутствующей патологии на пятилетнюю выживаемость больных с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно данному индексу оценка коморбидности проводится при всех заболеваниях и их осложнениях. В зависимости от выраженности органических поражений изменения классифицируются на легкие — 1, средние — 2 и тяжелые — 3. Преимущество индекса Kaplan–Feinstein перед системой CIRS заключается в возможности независимого анализа злокачественных новообразований и их тяжести. Недостаток данного метода определения коморбидности заключается в обобщенности нозологий и отсутствии в шкале большинства заболеваний, которые отмечаются в графе «разное», что влечет за собой снижение объективности и результативности.

В 1987 г. M.E. Charlson для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных разработал индекс Charlson. Последний представляет собой балльную систему оценки от 0 до 40 и используется для про-

гноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Отличительная особенность индекса Charlson заключается в возможности оценки возраста пациента и определении смертности больных, которая в отсутствие коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%; при 3–4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. Этот способ оценки имеет и недостатки: при расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих заболеваний, а также ряд прогностически важных заболеваний.

Для оценки длительности пребывания пациента на стационарном лечении и риска повторной госпитализации после хирургического вмешательства используют индекс ICED (Index of Co-Existent Disease), который S. Greenfield разработал в 1993 г. для оценки коморбидности у больных со злокачественными новообразованиями. Для расчета коморбидности шкала ICED предлагает оценивать состояние пациента отдельно по двум компонентам: физиологическим и функциональным характеристикам. Первый компонент включает 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале, где 0 – это отсутствие болезни, а 3 – ее тяжелая форма. Второй компонент оценивает влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента. Он определяет 11 физических функций по 3-балльной шкале, где 0 – это нормальная функция, а 2 – невозможность ее осуществления [11]. Кроме того, для оценки коморбидности используются индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), разработанный в 2002 г., индекс FCI (Functional Comorbidity Index), созданный в 2005 г., и индекс TIBI (Total Illness Burden Index) – в 2007 г. [11].

Несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности перед клиницистами встает ряд нерешенных задач:

- отсутствие единого общепринятого способа измерения коморбидности и единых протоколов (стандартов) ведения больных с сочетанной патологией, требующих более глубоких и разносторонних знаний;

- отсутствие клинических рекомендаций по ведению коморбидных больных – не только взрослых, но и детей;

- отсутствие единой рубрикации по МКБ-10, которая позволяла бы правильно лечить и выстраивать причинно-значимые связи, согласно которым назначается этиопатогенетическая терапия и разрабатывается комплекс мер по реабилитации.

В связи с этим начинают создаваться научные общества и ассоциации, использующие междисциплинарный подход к этой проблеме, систематизи-

рующие и передающие новые знания в практическое здравоохранение.

Научное Общество (IRCM) объединяет всех исследователей и специалистов, которые ведут изучение проблем в области мультиморбидности в первичном звене здравоохранения. Основан журнал «Коморбидность» (Journal of Comorbidity), в котором публикуются клинические и экспериментальные научные статьи о профилактике, диагностике и лечении пациентов с коморбидными заболеваниями. В Российском научном обществе также создаются рабочие группы. Так, у терапевтов организована секция «Коморбидность», научным руководителем которой является проф. А.Л. Верткин; у кардиологов секцией «Коморбидность в кардиологии» руководит проф. О.П. Шевченко; у врачей общей практики также имеется секция «Сочетанные патологии».

Ф.И. Белялов сформулировал 12 тезисов, один из которых гласит, что коморбидность встречается часто у пожилых и что она ухудшает тяжесть состояния и прогноз заболеваний. В то же время Н. Nguyen и соавт. [12] установили, что распространенность мультиморбидности увеличивается с возрастом (с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц старше 80 лет) и встречается чаще у женщин, чем у мужчин.

Основным постулатом профессора М.Я. Мудрова было «мы должны лечить не саму болезнь и не причину болезни, а должны лечить самого больного», а Н.И. Пирогов добавил, что «наши болезни родом из детства». Поэтому важно учитывать особенности течения сочетанных заболеваний как у взрослых, так и у детей, используя препараты, которые не будут оказывать ятрогенное действие на организм и повышать риск побочных эффектов.

В педиатрической практике коморбидность рассматривается в сочетании заболеваний пищеварительного тракта между собой чаще, чем заболеваний пищеварительного тракта и других систем. Это обусловлено анатомо-морфологическими особенностями гепатопанкреатодуоденальной зоны. Наиболее часто среди них встречаются болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (60–70%).

Известно, что одним из основных факторов в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, включая желчнокаменную болезнь, является нарушение моторно-эвакуаторных функций желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Это влечет за собой нарушение моторной функции всего пищеварительного тракта в виде рефлюкс-эзофагита, дуоденогастрального рефлюкса, синдрома раздраженной кишки и др.

Повреждающими факторами слизистых оболочек служат желчные кислоты, лизоцим и трипсин. Известно, что наиболее агрессивное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и пищевода при низком pH (т.е. в кислой среде) оказывают

конъюгированные желчные кислоты (тауриновые конъюгаты) и лизолецитин [13]. При нейтральной и слабощелочной среде повреждающее действие более характерно для неконъюгированных желчных кислот и трипсина. Длительное воздействие желчи в составе дуоденального содержимого на слизистую оболочку желудка и пищевода приводит к дистрофическим и некробиотическим изменениям, способствуя хроническому воспалению. В то же время ряд исследователей считают, что дуоденогастральный рефлюкс — это защитная реакция на закисление дуоденального содержимого, которая оказывает ошелачивающе-протективное действие на слизистую оболочку желудка [14].

М.Ш. Богоутдинов и соавт. [15] в своем исследовании обращают внимание на то, что с увеличением продолжительности течения желчнокаменной болезни изменяется характер желудочной секреции: кислотопродукция снижается, у пациентов, имеющих длительный анамнез по холелитиазу, в 68,2% случаев выявляется угнетение продукции бикарбонатов ($p \leq 0,05$). При анализе секреторной функции желудка только в 28,3% была выявлена гиперсекреция соляной кислоты, в 19,5% случаев наблюдалась гипосекреция и у 52,2% пациентов имелся нормальный уровень кислотности. Согласно этим результатам моторные нарушения начинаются уже на ранних стадиях желчнокаменной болезни в виде дуоденогастрального рефлюкса в 76,4% случаев, гипокинетический характер нарушений пищеварительного тракта регистрировался в 35% случаев [15]. Чем длительнее камненосительство, тем более агрессивно поражается слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта.

В то же время, по данным Э.Я. Селезневой и соавт. [16], язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в 77,5% случаев предшествовала развитию желчнокаменной болезни и сопровождалась снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с нарушением его гормональной регуляции, что позволило считать язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки одним из факторов риска возникновения холелитиаза. Известно, что язвенное поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки приводит не только к изменению качественного состава желчи, но и к нарушению моторной функции желчного пузыря и сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди), и это влечет за собой развитие воспалительных и застойных явлений [16]. По результатам Т.В. Гераськиной имеется положительная корреляция зависимости: чем более выражена гипокинетическая функция желчного пузыря, тем выше индекс литогенности желчи. А возможно, наоборот, нарушение перистальтических волн пищеварительного тракта ведет к моторно-эвакуаторному дисбалансу гепатобилиарной зоны.

Дискуссионным остается вопрос о том, что является первичным: функциональные нарушения органов пищеварения с последующим формированием органических поражений или наоборот. Во второй половине XX века с широким внедрением в практику методов визуализации и оценки функционального состояния отделов пищеварительной системы первичным считалось органическое поражение воспалительного характера, а вторичным — моторные нарушения этих отделов, в структуре детской патологии органов пищеварения составлявшие 60–95%. Однако в начале XXI века в Сиднейской международной классификации зафиксировано, что эндоскопическая картина не может верифицировать степень воспаления, поэтому диагноз должен выставляться на основании морфологических изменений по биопсийным материалам, и если в биоптате отсутствуют клетки воспаления, следовательно, выставляется диагноз функциональной диспепсии [17].

Традиционно считается, что в патогенезе синдрома раздраженной кишки и функциональной диспепсии ключевая роль отводится моторно-эвакуаторным нарушениям пищеварительной системы, связанным с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной гиперчувствительностью [18]. Синдром раздраженной кишки согласно IV Римским критериям характеризуется абдоминальными болями в течение 4 дней в месяц, связанными с актом дефекации или с изменением частоты дефекации, или с изменением формы и консистенции стула при исключении органической патологии (воспалительные заболевания кишки: язвенный колит, болезнь Крона).

При анализе данных литературы было выявлено, что в случае развития воспалительных заболеваний кишки наблюдается увеличение распространенности внекишечных осложнений, среди которых наиболее часто выявляется желчнокаменная болезнь. По данным С.-Н. Chen и соавт. [19], на протяжении 7 лет в группе пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишки, распространенность желчнокаменной болезни была на 2,07% выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,001$). Риск развития холелитиаза в группе пациентов как имеющих, так и не имеющих коморбидных заболеваний (отношение шансов — ОШ 1,73; 95% доверительный интервал — ДИ 1,28–2,11 и ОШ 1,39; 95% ДИ 1,12–1,72 соответственно), был значительно выше, чем в контрольной группе пациентов без воспалительных заболеваний кишечника. В группе пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом риск развития холелитиаза в 1,76 и 1,44 раза выше, чем у пациентов без воспалительных заболеваний кишечника (95% ДИ 1,23–2,53 и 95% ДИ 1,19–1,75 соответственно) [19].

В другом исследовании также показано, что на фоне болезни Крона чаще встречается желчнокаменная болезнь. Из 2323 пациентов с воспали-

тельными заболеваниями кишки, из которых 1333 (57,4%) страдали болезнью Крона, холелитиаз был выявлен у 104 (7,8%), среди 999 (42,6%) пациентов с язвенным колитом камненосительство зарегистрировано у 38 (3,8%) [20].

Роль воспалительных заболеваний кишки в развитии желчнокаменной болезни может быть разносторонней. Так, мальабсорбция и истощение желчных кислот в подвздошной кишке вследствие нарушенной энтерогепатической циркуляции желчи, вызванной воспалением или частичной резекцией кишки либо полной колэктомией, могут служить причиной возникновения холестеринового холелитиаза. В то же время неабсорбированные желчные кислоты растворяют билирубин в толстой кишке, увеличивая риск образования пигментных камней в желчном пузыре. Дизбиотические процессы в просвете кишки на фоне ее воспалительных заболеваний, как и без таковых могут приводить к дисметаболизму желчных кислот, что увеличивает риск развития желчнокаменной болезни [21]. Препараты, принимаемые при воспалительных заболеваниях кишечника, приводят к гемолизу, что увеличивает риск формирования пигментных камней [22]. Имеются также данные, что опосредованный Th1 провоспалительный иммунный ответ, который характерен для пациентов с болезнью Крона, может повышать риск развития желчнокаменной болезни, в то время как иммунный ответ, опосредованный Th2, характерный для развития язвенного колита, не приводит к риску возникновения холестеринового холелитиаза [23].

Замедление моторики кишечника может способствовать камнеобразованию. Установлено, что задержка или замедленный транзит кишечного химуса сопровождается увеличением абсорбции холестерина в кишечнике, повышенной его секрецией в желчь, что ведет к увеличению распространенности желчных камней. Кроме того, с замедлением кишечного транзита увеличивается уровень вторичных желчных кислот, способных повышать литогенные свойства желчи. Отсутствие желчных кислот уменьшает всасывание жирорастворимых витаминов и жиров, что приводит к снижению всасывания холестерина.

С одной стороны, энтероциты способны синтезировать вещества, которые влияют на метаболическую активность поджелудочной железы и печени, напрямую или опосредовано воздействующую на синтез холестерина и желчных кислот. С другой стороны, избыточный рост анаэробных бактерий в просвете тощей кишки ведет к усиленной деконъюгации связанных желчных кислот.

Известно, что желчнокаменная болезнь часто осложняется возникновением панкреатита — по данным разных авторов, в 25–90% случаев [24]. Одним из ведущих механизмов формирования билиарного панкреатита является повышенное давление в про-

токовой системе желчных путей вследствие функциональных причин (например, билиарной дисфункции сфинктера Одди) или из-за органических нарушений, обусловленных холелитиазом (обтурация конкрементом ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки и др.). За последнее десятилетие с выделением такой стадии желчнокаменной болезни, как билиарный сладж, ведущую роль в формировании хронического панкреатита стали отводить холелитиазу (билиарный сладж выявляется у 30–75% пациентов с идиопатическим панкреатитом) [24]. Так как в результате нарушения физико-химического состава желчи происходит преципитация ее основных компонентов и осаждение в просвете желчного пузыря, то немаловажную роль в этом играет и моторно-эвакуаторная активность желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Постоянное поступление микролитов в виде песка в просвет двенадцатиперстной кишки приводит к микротравмам слизистой оболочки протоковой системы, что способствует формированию стенозов ее ампулярной части (стенозирующий папиллит). При этом в результате повышения билиарного давления формируется билиарно-панкреатический рефлюкс. При задержке желчи в протоковой системе поджелудочной железы происходит контакт с панкреатическими ферментами и бактериями, в результате высвобожденные желчные кислоты нарушают защитный барьер и паренхиму поджелудочной железы. Объем и характер структурных изменений поджелудочной железы при холелитиазе находится в прямой зависимости от тяжести течения и длительности сопутствующего хронического панкреатита [16].

Заключение

В представленном обзоре литературы, посвященном проблеме коморбидности у пациентов с желчнокаменной болезнью, показано, насколько многогранно это заболевание, приводящее в силу анатомо-физиологической общности органов пищеварительного тракта к формированию заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и др. В свою очередь хронические заболевания печени, в том числе инфекционного характера, воспалительные заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника могут способствовать образованию желчных камней. Все это свидетельствует о формировании коморбидных заболеваний уже в детском возрасте.

Важно, что к проблеме коморбидности при желчнокаменной болезни необходим междисциплинарный подход, который позволит снизить лекарственную нагрузку, избежать полипрагмазии и ее тяжелых последствий. Необходимо разработать единую форму оказания помощи больным с коморбидной патологией с целью предупреждения ранней инвалидизации и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Van Dijk A.H., de Reuver P.R., Besselink M.G. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)* 2017; 19(4): 297–309. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.011
2. Frybova B., Drabek J., Lochmanova J., Douda L., Lochmanova J., Hlava St. Cholelithiasis in children; risk factors for development. *PloS One* 2018; 13(5): e019647. DOI: 10.1371/journal.pone.0196475
3. Васнев О.С., Янова О.Б. Симультантные операции у больных желчнокаменной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Хирургическая гастроэнтерология* 2010; 4: 73–77. [Vasnev O.S., Yanova O.B. Simultaneous operations in patients with gallstone and gastroesophageal reflux disease. *Khirurgicheskaya gastroenterologiya* 2010; 4: 73–77. (in Russ.)]
4. Ильченко А.А. Возможна ли эффективная профилактика холестолитиаза? *РМЖ* 2010; 18(18): 1116–1122. [Ilchenko A.A. Is it possible to effectively prevent cholecystolithiasis? *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2010; 18(18): 1116–1122. (in Russ.)]
5. Отчет Федеральной службы государственной статистики Здравоохранение в России. М., 2019. https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm [Report of the Federal State Statistics Service Healthcare in Russia. Moscow, 2019.] https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm
6. Артамонов Р.Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2012; 91(4): 146–149. [Artamonov R.G. On the issue of comorbidity in pediatric practice. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2012; 91(4): 146–149. (in Russ.)]
7. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Statistics in medicine*. 1995; 721–723
8. Van den Akker, Buntix F., Roos R., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in name? *Eur J General Pract* 1996; 2(2): 65–70
9. Калева Н.Г. Факторы риска неинфекционных полипатий у подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2012; 12: 161–162. [Kaleva N.G. Risk factors for non-infectious polypathy in adolescents. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2012; 12: 161–162. (in Russ.)]
10. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина* 2013; 6: 26–29. [Mirofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A. Regional features of polymorbidity in the modern clinic of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina* 2013; 6: 26–29. (in Russ.)]
11. Верткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(2): 74–79. [Vertkin A.L. Comorbidity: history, modern understanding, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 14(2): 74–79. (in Russ.)]
12. Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *Кардиосоматика* 2019; 10(1): 19–23. [Sarsenbaeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to assessing comorbidity in patients. *Kardiosomatika* 2019; 10(1): 19–23. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.180073 (in Russ.)]
13. Мазуренко Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс у детей: современный взгляд на проблему. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2018; 17(1): 23–31. [Mazurenko N.N. Duodenogastric reflux in children: a modern perspective on the problem. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2018; 17(1): 23–31. DOI: 10.22263/2312-4156.2018.1.23 (in BLR.)]
14. Волков В.С., Колесникова И.Ю. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — расставим точки над «и». *Верхневолжский медицинский журнал* 2010; 8(1): 26–29. [Volkov V.S., Kolesnikova I.Yu. Duodeno-gastric reflux and duodenal ulcer — let's dot the i's. *Vérkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal* 2010; 8(1): 26–29. (in Russ.)]
15. Богоутдинов М.Ш., Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В. Характеристика морфофункционального состояния эзофагогастроудоденального комплекса при желчнокаменной болезни. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 4: 15–19. [Bogoutdinov M.Sh., Gibadulina I.O., Gibadulin N.V. Characteristics of the morphofunctional state of the esophagogastrroduodenal complex in cholelithiasis. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* 2008; 4: 15–19. (in Russ.)]
16. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2008; 5: 48–55. [Selezneva E.Ya., Ilchenko A.A. Gallstone disease, combined with duodenal ulcer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2008; 5: 48–55. (in Russ.)]
17. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 156. [Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of the digestive system in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 156. (in Russ.)]
18. Gwee K.A., Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J Gastroenterol* 2006; 12(17): 2708–2712. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2708
19. Chen C.-H., Lin C.-L., Chia-Hung K. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: a Nationwide Population-Based cohort study. *Int J Envir Res Public Health* 2018; 15: 513. DOI: 10.3390/ijerph15030513
20. Fagnini S., Heinrich H., Rossel J.-B., Biedermann L., Frei P., Zeitl J. et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PloS ONE* 2017; 12: 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0185193
21. Duboc H., Rajca S., Rainteau D., Benarous D., Maubert M.A., Quervain E. et al. Binding dysbiosis, bile acid dysmetabolism and intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62: 531–539. DOI: 10.1136/utjnl-2012-302578
22. Ha J.H., Park Y.S., Song C.S., Song B.K., Ahn S.B., Jo Y.H. et al. Increased risk of asymptomatic gallstones in patients with ulcerative colitis. *Intest Res* 2015; 13: 122–127. DOI: 10.5217/ir.2015.13.2.122
23. Maurer C.J., Carey S., Rao V.P., Ge Z., Rogers A.B., Oura T.J. et al. T-cell function is critical for gallbladder formation in mouse cholesterol. *Gastroenterol* 2007; 133: 1304–1315. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.005
24. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Частота выявления билиарного сладжа при язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 6: 23–26. [Maev I.V., Dicheva D.T., Buragina T.A. The frequency of detection of biliary sludge in peptic ulcer disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2004; 6: 23–26. (in Russ.)]

Поступила: 17.11.20

Received on: 2020.11.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Возможности биоимпедансометрии для оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом

О.В. Перфилова^{1,2}, Е.Б. Храмова¹, А.В. Шайтарова¹

¹ФГБОУ «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

Potentials of bioimpedance method for nutritional status assessment in children with cerebral palsy

O.V. Perfilova^{1,2}, E.B. Khramova¹, A.V. Shaitarova¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Tyumen Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Цель исследования. Определить возможности метода биоимпедансометрии в оценке нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 89 детей от 6 до 17 лет с детским церебральным параличом (10,24±3,6 года). Проведены измерения роста (см), массы тела (кг), рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Сформированы 2 сравниваемые группы: 1-я группа — 40 детей без недостаточности питания (z-score ИМТ не менее -1), 2-я группа — 49 детей с недостаточностью питания (z-score ИМТ -1,1 и менее). Проведена оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии в 2 сравниваемых группах.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия компонентного состава тела по параметру жировой массы между мальчиками и девочками с детским церебральным параличом как имеющих недостаточность питания, так и без нутритивного дефицита. Определено, что у пациентов с детским церебральным параличом без недостаточности питания имеются различные изменения параметров компонентного состава тела, сопоставимые с таковыми у пациентов с трофическим дефицитом, еще до изменения показателей антропометрии. По параметрам тощей массы, активной клеточной массы в группе детей без недостаточности питания установлено, что около 40% мальчиков и девочек имели результаты ниже нормы по данным показателям, что свидетельствует об измененном в тканевом составе тела и имеющемся дефиците белкового компонента.

Выводы. Определены однонаправленные изменения компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом и недостаточностью питания и у детей без трофического дефицита. Оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии может служить эффективным инструментом диагностики нутритивных нарушений у детей с детским церебральным параличом.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, недостаточность питания, нутритивный статус, биоимпедансометрия.

Для цитирования: Перфилова О.В., Храмова Е.Б., Шайтарова А.В. Возможности метода биоимпедансометрии для оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 40–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-40-45

Objectives: To study the potential of the bioimpedance method for nutritional status assessment in children with cerebral palsy.

Material and methods. There were examined 89 children with cerebral palsy (average age: 10,24 years±3,6 years). Such anthropometric indicators as body height (cm), body weight (kg) and body mass index (BMI, kg/m²) were investigated. The scientists formed two comparison groups: Group 1: 40 children without malnutrition (z-score BMI over 1), Group 2: 49 children with malnutrition (z-score BMI is 1,1 and less). The body composition was evaluated by bioimpedancemetry in both groups of comparison.

Results. The scientist found significant differences in body composition in terms of fat mass between boys and girls with cerebral palsy, both with malnutrition and without nutritional deficiency. They determined that children with cerebral palsy without malnutrition demonstrate various changes in the parameters of the body composition comparable to those in patients with trophic deficiency, even before the anthropometry indicators change. According to the parameters of lean mass, active cell mass in the group of children without malnutrition, the results of 40% of boys and girls were below the normative values, which indicated an altered tissue composition of the body and existing deficiency of the protein component.

Conclusion. The scientists determined unidirectional changes in the body component composition in children with cerebral palsy and malnutrition and in children without trophic deficiency. The assessment of the body by bioimpedance measurement can serve as an effective tool for the diagnosis of nutritional disorders in children with cerebral palsy.

Key words: children, cerebral palsy, nutritional deficiency, nutritional status, bioimpedance method.

For citation: Perfilova O.V., Khramova E.B., Shaitarova A.V. Potentials of bioimpedance method for nutritional status assessment in children with cerebral palsy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 40–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-40-45

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Перфилова Ольга Владимировна — асс. кафедры педиатрии Института непрерывного профессионального развития Тюменского государственного медицинского университета, врач-педиатр, гастроэнтеролог Областной клинической больницы №1 Тюмени, ORCID: 0000-0001-7416-7485
e-mail: cova_1976@mail.ru

Храмова Елена Борисовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней педиатрического факультета Тюменского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8968-3925

Шайтарова Анна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Института непрерывного профессионального развития Тюменского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8632-3075
625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Современная концепция наблюдения ребенка с детским церебральным параличом, определяющая качество, продолжительность жизни пациента и благополучие его семьи, диктует необходимость раннего начала реабилитационных мер для оптимизации двигательной активности и когнитивной пластичности ребенка, предупреждения осложнений основного неврологического заболевания, одно из которых — нарушение нутритивного статуса [1, 2]. Распространенность недостаточности питания у детей с детским церебральным параличом достигает 60% [3]. Нутритивная недостаточность, помимо задержки физического развития, приводит к иммунным нарушениям, недостаточности кровообращения, плохой репарации ран после оперативных вмешательств, увеличению частоты и удлинению сроков госпитализации, снижению силы дыхательной мускулатуры и, как следствие, частым респираторным инфекциям [4–6]. Этиология проблем, ведущих к недостаточности питания у пациентов с детским церебральным параличом, многофакторна. Дефицит макро- и микроэлементов в рационе, нарушения глотания, одонтостоматологические проблемы, дисфункции и заболевания желудочно-кишечного тракта создают предпосылки для недостаточного поступления и усвоения должествующих объемов пищи и формирования нутритивного дефицита [7, 8].

Оценка нутритивного статуса занимает важное место в алгоритме ведения ребенка с детским церебральным параличом, однако определение только антропометрических параметров не в полной мере отражает объективное состояние проблемы ввиду очевидных ограничений метода [9]. По мнению D.A. Snik и соавт. [10], необходимо продолжать поиск доступных практических инструментов для оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом и скрининга белково-энергетической недостаточности. Кроме того, особый интерес вызывает разработка методов раннего выявления детей, подверженных риску развития нутритивной недостаточности.

В повседневной практической деятельности наиболее простым и доступным методом оценки компонентного состава тела человека является биоимпедансометрия. В научной литературе доступны немногочисленные публикации, в которых описано использование биоимпедансометрии как инструмента оценки компонентного состава тела у детей с церебральным параличом [11–14].

Цель исследования: оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии у детей с детским церебральным параличом в зависимости от состояния нутритивного статуса.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 89 детей от 6 до 17 лет с детским церебральным параличом, средний возраст в группе составил $10,24 \pm 3,6$ года. Получено

письменное информированное добровольное согласие родителей или других законных представителей детей, включенных в исследование. Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол №87 от 31.10.2019).

Для оценки состояния питания проведены антропометрические измерения: рост (см), масса тела (кг), рассчитан индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). Масса тела определена с помощью весов для маломобильных пациентов SECA 954 с максимальной точностью измерений 20–100 г. Рост ребенка измеряли в положении лежа гибкой сантиметровой лентой методикой сегментарных измерений. Для расчета предполагаемого роста ребенка использовали формулу с определением длины голени по менее поврежденной стороне [15].

Оценку физического развития выполняли по специализированным диаграммам, разработанным специально для детей с детским церебральным параличом, учитывающим массу, рост, пол, способ кормления, а также степень двигательных ограничений по шкале GMFCS (Gross Motor Function Classification System) [16]. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: индекс массы тела = масса(кг)/рост²(м), определяли сигмальное отклонение ИМТ (z-score). Перцентильные значения полученных показателей определяли по стандартным номограммам Всемирной организации здравоохранения для данного пола и возраста [17]. Пациенты без недостаточности питания имели z-score ИМТ не ниже –1. Недостаточность питания констатировали при z-score ИМТ –1,1 и менее.

По результатам оценки антропометрических показателей дети, участвующие в исследовании, были распределены на 2 группы: 40 детей с детским церебральным параличом составили 1-ю группу ($n=40$, $\text{м.д.}=1:0,8$) и не имели недостаточности питания; во 2-ю группу были включены 49 детей с детским церебральным параличом и недостаточностью питания ($n=49$, $\text{м.д.}=1:0,9$). Дети в изучаемых группах имели достоверные различия по массе тела ($p<0,001$) и индексу массы тела ($p<0,001$).

Оценка компонентного состава тела проводилась в Центре здоровья детей Тюмени на портативном анализаторе биоэлектрических импедансов «ABC-01 МЕДАСС». Оценивали следующие параметры тканевого состава тела: жировую массу, процент жировой массы, активную клеточную массу, тощая масса, удельный основной обмен ($\text{ккал}/\text{м}^2/\text{сут}$), внеклеточная жидкость, фазовый угол. Сравнение результатов определения компонентного состава тела осуществляли с учетом пола детей в группах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistic 21. Статистическую значимость различий между группами определяли по критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

При сравнительном анализе показателей тканевого состава тела детей с детским церебральным параличом в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности питания определены статистически значимые различия отдельных параметров. Так, в группе детей с недостаточностью питания показатели жировой массы были статистически значимо ниже, чем в группе детей без дефицита питания, что свидетельствует о недостатке массовой доли общего жира. Процент жировой массы был также значительно снижен у детей с недостаточностью питания, что свидетельствует об истощении жирового депо организма. Показатели активной клеточной массы и тощей массы были статистически значимо ниже у детей с недостаточностью питания, что обусловлено дефицитом белкового компонента в организме ребенка. Показатель внеклеточной жидкости, отражающий гидратацию тканей, был статистически значимо ниже в группе детей с трофическим дефицитом, что свидетельствует о недостаточном поступлении воды в организм ребенка и нарушении гидратации тканей. Показатели удельного основного обмена в группе детей с недостаточностью питания были достоверно выше, чем у пациентов без трофического дефицита. Фазовый угол как косвенный показатель интенсивности метаболических процессов у детей из группы с недостаточностью питания был ниже, чем у детей без трофического дефицита, но статистически значимо не отличался. Результаты исследования параметров биоимпедансометрии представлены в табл. 1.

Таким образом, в группе пациентов с детским церебральным параличом и недостаточностью питания ожидаемо выявляются статистически значимые

различия показателей компонентного состава тела по данным биоимпедансометрии в сравнении с детьми с детским церебральным параличом без нутритивной недостаточности. Вместе с тем следует помнить, что у детей с детским церебральным параличом как с нутритивным дефицитом, так и без него имеются различные двигательные нарушения, низкая мобильность, сложности с приемом пищи. Логично предположить, что наличие хронического неврологического заболевания, меняющего направленность метаболизма, может влиять на изменение компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом еще до констатации недостаточности питания.

С целью разносторонней оценки нутритивного статуса детей с детским церебральным параличом были проведены предварительные расчеты нормативных показателей всех параметров биоимпедансометрии индивидуально для каждого ребенка с учетом доступной базы референсных значений общероссийской выборки пациентов, обследованных в центрах здоровья в 2010–2012 гг. Определены также гендерные различия параметров компонентного состава тела у детей с недостаточностью питания и без таковой. Результаты исследования биоимпедансометрии мальчиков и девочек представлены в табл. 2 и 3.

В группе детей с трофическим дефицитом 85,5% мальчиков и 55,6% девочек ($p=0,041$) имели выраженный дефицит жировой массы, детей с избытком жировой массы в данной группе не было. При анализе показателя жировой массы в группе детей без нутритивной недостаточности 85,7% мальчиков и 23,5% девочек находились в диапазоне ниже порогового значения показателя (гендерные различия статистически значимы, $p=0,001$).

Таблица 1. Параметры компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом в зависимости от наличия/отсутствия недостаточности питания

Table 1. Body composition in children with cerebral palsy depending on the presens /absence of malnutrition (Me [Q25; Q75])

Показатель	Дети с ДЦП		p
	без НП (n=40)	с НП (n=49)	
ЖМ, кг	3,0 [0,7; 6,9]	1,0 [0,5; 2,3]	0,002
ЖМ, %	14,3 [4,1; 27,0]	4,8 [3,0; 14,5]	0,001
ТМ, кг	17,6 [15,0; 21,4]	14,5 [12,1; 17,5]	0,008
АКМ, кг	9,7 [8,3; 12,0]	8,6 [6,6; 10,4]	0,012
ВЖ, кг	7,0 [6,2; 8,0]	6,0 [5,4; 6,8]	0,004
УОО, ккал/м²/сут	54,3 [46,9; 72,5]	66,9 [58,5; 423,4]	0,002
ФУ, °	7,47±4,98	6,92±2,49	0,937

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q25; Q75] или $M\pm m$. ЖМ – жировая масса; ЖМ % – процентное содержание жировой массы; ТМ – тощая масса; АКМ – активная клеточная масса; ВЖ – внеклеточная жидкость; УОО – удельный основной обмен; ФУ – фазовый угол.

В группе детей с недостаточностью питания девочки в 100%, а мальчики в 85,2% случаев имели дефицит тощей массы, что свидетельствует о выраженном снижении белкового компонента; по данному показателю в группе пациентов с недостаточностью питания статистически значимых различий по полу не было ($p=0,091$). При анализе показателя тощей массы в группе детей без нутритивной недостаточности у 38,1% мальчиков и 47,1% девочек ($p=0,578$) значения были ниже нижней границы нормы.

При анализе процентного соотношения активной клеточной массы у детей с недостаточностью питания 66,7% мальчиков и 55,6% девочек находились в диапазоне ниже нормы, статистически значимых гендерных различий не получено ($p=0,451$). При сравнительном анализе активной клеточной массы в группе детей без недостаточности питания 47,6% мальчиков и 58,8% девочек находились в диапазоне нормативных значений показателя, что свидетельствует о достаточной доле белка в рационе детей.

В то же время 42,9% мальчиков и 41,2% девочек имели показатели активной клеточной массы ниже нижней границы нормы. Достоверных различий показателя между мальчиками и девочками в группе без недостаточности питания нет.

В исследовании выявлено повышение удельного основного обмена у детей с недостаточностью питания независимо от пола; 85,2% мальчиков и 88,9% девочек имели высокие показатели основного обмена, только 11% детей демонстрировали удельный основной обмен в диапазоне нормы. При сравнительном анализе удельного основного обмена в группе детей без недостаточности питания у 78,9% мальчиков и 82,4% девочек ($p>0,05$) выявлены значения выше верхней границы нормы. При сравнении процентного распределения детей внутри каждой группы по показателю удельного основного обмена очевидно, что более 80% мальчиков и девочек в группах имели параметры удельного основного обмена выше нормы, что свидетельствует о повышенном

Таблица 2. Гендерные различия параметров компонентного состава тела в группе детей с детским церебральным параличом без недостаточности питания, %

Table 2. Gender differences in body composition parameters in the group of children with cerebral palsy without malnutrition, %

Показатель	Мальчики (n=22)			Девочки (n= 18)			p
	избыток	норма	недостаток	избыток	норма	недостаток	
ЖМ, кг	9,5	4,8	85,7	47,1	29,4	23,5	0,001
ТМ, кг	0	61,9	38,1	0	52,9	47,1	0,578
АКМ, кг	19,5	47,6	42,9	0	58,8	41,2	0,390
УОО, ккал/м²/сут	78,9	15,8	5,3	82,4	5,9	11,8	0,532
ВЖ, кг	47,6	42,9	9,5	58,8	41,2	0	0,397

Примечание. ЖМ – жировая масса; ТМ – тощая масса; АКМ – активная клеточная масса; УОО – удельный основной обмен; ВЖ – внеклеточная жидкость.

Таблица 3. Гендерные различия параметров компонентного состава тела в группе детей с детским церебральным параличом и недостаточностью питания, %

Table 3. Gender differences in body composition parameters in the group of children with cerebral palsy and malnutrition, %

Показатель	Мальчики (n=29)			Девочки (n=20)			p
	избыток	норма	недостаток	избыток	норма	недостаток	
ЖМ, кг	0	14,8	85,5	0	44,8	55,6	0,041
ТМ, кг	0	14,8	85,2	0	0	100	0,091
АКМ, кг	0	33,3	66,7	0	44,4	55,6	0,451
УОО, ккал/м²/сут	85,2	11,1	3,7	88,9	11,1	0	0,710
ВЖ, кг	33,3	40,7	25,9	50,0	44,4	5,6	0,191

Примечание. ЖМ – жировая масса; ТМ – тощая масса; АКМ – активная клеточная масса; УОО – удельный основной обмен; ВЖ – внеклеточная жидкость.

основном обмене и катаболической направленности метаболизма даже в отсутствие трофического дефицита у детей с детским церебральным параличом.

При анализе параметра внеклеточной жидкости у детей с недостаточностью питания отмечено, что у 50% девочек и 33,3% мальчиков этот показатель был выше нормы, и это может свидетельствовать о задержке жидкости и скрытых отеках. Около 40% детей имели параметры внеклеточной жидкости в пределах нормы, при этом статистически значимых различий по полу не получено ($p=0,091$). Показатель внеклеточной жидкости выше верхней границы нормы был отмечен у 58,8% девочек и 47,6% мальчиков ($p=0,397$) без недостаточности питания, что сопоставимо с показателями у детей с недостаточностью питания.

Обсуждение

При детском церебральном параличе множественные паттерны движения (спастичность, дистонии, атетоз), меняя двигательную активность ребенка, влияют на обменные процессы в организме. Вероятно, дети с детским церебральным параличом имеют общие закономерности развития нутритивных нарушений, а развивающийся трофический дефицит усугубляет имеющиеся нарушения компонентного состава тела.

Дети с детским церебральным параличом и недостаточностью питания ожидаемо демонстрируют нарушения компонентного состава тела по данным биоимпедансометрии. При белково-энергетической недостаточности интенсивность и направленность метаболизма меняется, и над процессом синтеза преобладают процессы катаболизма, что находит отражение в показателях удельного основного обмена

у детей с недостаточностью питания. Гендерных различий по показателям компонентного состава тела в исследуемых группах детей не отмечено. В то же время у пациентов с детским церебральным параличом без недостаточности питания выявлены различные изменения компонентного состава тела, сопоставимые с таковыми у пациентов с трофическим дефицитом, еще до изменения показателей антропометрии. По параметрам тощей массы активной клеточной массы различий между мальчиками и девочками в группе без недостаточности питания не установлено, но почти у 40% детей эти показатели были ниже нормы, что свидетельствует об измененном тканевом составе тела и имеющемся дефиците белкового компонента. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает анализ удельного основного обмена. Так, в диапазоне нормы показатели основного обмена находились только у 16% мальчиков и 6% девочек без недостаточности питания по данным антропометрии и у почти 80% пациентов в группе без недостаточности питания выявлено превышение показателя удельного основного обмена. Таким образом, большинство детей из группы без трофического дефицита демонстрируют катаболическую направленность обмена веществ.

Заключение

Раннее выявление и мониторинг нарушений нутритивного статуса с помощью оценки компонентного состава тела методом биоимпедансометрии позволит объективизировать его оценку, предотвратить формирование недостаточности питания и/или усугубление трофических проблем и при необходимости начать наиболее раннюю нутритивную поддержку у детей с детским церебральным параличом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Castelli E., Fazzi E. Recommendations for the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 52(5):691–703.
2. Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boy N.R., Brunstrom-Hernandez J. et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy. *Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Pediatr* 2017; 71(9):897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
3. Aydin K. Turkish Cerebral Palsy Study Group. A multicenter cross-sectional study to evaluate the clinical characteristics and nutritional status of children with cerebral palsy. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 26:27–34. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.05.002.
4. Sullivan P.B. Nutrition and growth in children with cerebral palsy: setting the scene. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(2): 3–4. DOI: 10.1038/ejcn.2013.222
5. Pérez Moreno J., de la Mata Navazo S., López-Herce Arteta E., Tolín Hernani M., González Martínez F., González Sánchez M.I. et al. Influence of nutritional status on clinical outcomes in hospitalised children. *An Pediatr (Barc)* 2019; 5: S1695–4033(19)30065–7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.01.014
6. Boel L., Pernet K., Toussaint M., Ides K., Leemans G., Haan J. et al. Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61(6): 646–653. DOI: 10.1111/dmcn.14060
7. Lopes P.A., Amancio O.M., Araújo R.F., Vitale M.S., Braga J.A. Food pattern and nutritional status of children with cerebral palsy. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31(3): 344–3449. DOI: 10.1590/S0103-05822013000300011
8. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L., Nahar B., Ware R.S. et al. Oropharyngeal dysphagia in children with cerebral palsy: comparisons between a high- and low-resource country. *Disabil Rehabil* 2017; 39(23): 2404–2412. DOI: 10.1080/09638288.2016.1229363.
9. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
10. Snik D.A.C., Jongerius P.H., Roos N.M., Verschuren O. Nutritional care: The 'poorchild' of clinical care in children with

- cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2019; 12(2): 133–138. DOI: 10.3233/PRM-180537
11. Ofiedal S., Davies S.W.P., Boyd N.R., Stevenson D.R., Ware S.R., Keawutan P. et al. Body composition, diet, and physical activity: a longitudinal cohort study in preschoolers with cerebral palsy. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(2): 369–378. DOI: 10.3945/ajcn.116.137810
 12. Snik D.A.C., de Roos N.M. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 31: S1877–0657(19)30069-7
 13. Sullivan P. Measurement of body composition should become routine in nutritional assessment of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(9): 793–4. DOI: 10.1111/dmcn.12751.
 14. Finbråten A.K., Martins C., Andersen G.L., Skranes J., Brannsether B., Jøllusson P.B. et al. Assessment of body composition in children with cerebral palsy: a cross-sectional study in Norway. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(9): 858–64. DOI: 10.1111/dmcn.12752.
 15. Haapala H., Peterson M.D., Daunter A., Hurvitz E.A. Agreement between Actual Height and Estimated Height Using Segmental Limb Lengths for Individuals with Cerebral Palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94(7): 539–46. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000205
 16. Brooks J., Day S., Shavelle R., Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128: 299–307. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000205
 17. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development France: WHO, 2006; 312. Available at: https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/. The link is active on 17.06.2020

Поступила: 29.04.20

Received on: 2020.04.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом

О.В. Ремнева, О.В. Рожкова, Т.М. Черкасова, Ю.В. Кореновский, Н.В. Трухачева, Н.Л. Гуревич

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Clinical, metabolic and neurological disorders in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus

O.V. Remneva, O.V. Rozhkova, T.M. Cherkasova, Yu.V. Korenovskiy, N.V. Trukhacheva, N.L. Gurevich

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Цель исследования. Определение клинико-метаболических изменений у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом и прогнозирование перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) с учетом уровня материнской гипергликемии. **Характеристика детей и методы исследования.** Проанализировано течение периода ранней постнатальной адаптации у 258 доношенных новорожденных, которые были разделены на 2 группы в зависимости от уровня глюкозы в венозной крови матери во время беременности: в 1-й группе — 5,1–5,6 ммоль/л, во 2-й группе — 5,7–7,0 ммоль/л.

Результаты. На основании клинических, функциональных и лабораторных маркеров (электролитный баланс, показатели углеводного обмена в крови новорожденного) установлена связь между выраженностью материнской гипергликемии и тяжестью неонатальных нарушений. У новорожденных 2-й группы от матерей с более выраженной гипергликемией достоверно чаще выявляется респираторный дистресс-синдром и ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы в сочетании с избыточной массой тела при рождении, что значительно затрудняет постнатальную адаптацию.

Заключение. Концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости плодов, позволяющая антенатально прогнозировать перинатальное поражение ЦНС у новорожденного, составляет 4,9 нг/мл.

Ключевые слова: новорожденные, материнская гипергликемия, гестационный сахарный диабет, нейронспецифическая енолаза.

Для цитирования: Ремнева О.В., Рожкова О.В., Черкасова Т.М., Кореновский Ю.В., Трухачева Н.В., Гуревич Н.Л. Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 46–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-46-51

Objective. To determine the clinical and metabolic changes in children born from mothers with gestational diabetes mellitus and to predict perinatal injury of the central nervous system (CNS), taking into account the level of maternal hyperglycemia.

Material and methods. The period of early postnatal adaptation was analyzed in 258 full-term infants, who were divided into two groups, depending on the glucose level in the mother's venous blood during pregnancy: Group 1: 5,1–5,6 mmol/L, Group 2: 5,7–7,0 mmol/L.

Results. Based on clinical, functional and laboratory markers (electrolyte balance and carbohydrate metabolism in the blood of a newborn) there was established a correlation between the severity of maternal hyperglycemia and the severity of neonatal disorders. In Group II infants born from mothers with more severe hyperglycemia are more likely to have a respiratory distress syndrome and ischemic-hypoxic injury of the central nervous system in combination with excess birth weight which significantly complicates postnatal adaptation.

Conclusion. The concentration of neuron-specific enolase of 4,9 ng/ml in the fetal amniotic fluid is an antenatal marker of perinatal damage to the central nervous system in a newborn.

Key words: infant, maternal hyperglycemia, gestational diabetes mellitus, neuron-specific enolase.

For citation: Remneva O.V., Rozhkova O.V., Cherkasova T.M., Korenovskiy Yu.V., Trukhacheva N.V., Gurevich N.L. Clinical, metabolic and neurological disorders in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 46–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-46-51

Гестационный сахарный диабет — важная междисциплинарная проблема, которая находится в зоне пристального внимания акушеров-гинекологов, эндокринологов и неонатологов. Заболеваемость новорожденных, вызванная влиянием

материнской гипергликемии и проявляющаяся морфофункциональными нарушениями, несмотря на успехи акушерской диабетологии, достигает 80% [1, 2]. Диабетическая фетопатия выявляется у 34,8% новорожденных, в том числе у 8,4% —

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Ремнева Ольга Васильевна — д.м.н., доц., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5984-1109
e-mail: rolmed@yandex.ru

Рожкова Ольга Владимировна — асп. кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9985-40
Черкасова Татьяна Михайловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6841-7134

Кореновский Юрий Владимирович — к.м.н., доц., зав. кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0002-4434-5217

Трухачева Нина Васильевна — к.пед.н., доц. кафедры физики и информатики Алтайского государственного медицинского университета,
ORCID 0000-0002-7894-4779

Гуревич Наталья Леонидовна — асп. кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0002-8309-2398

656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

в тяжелой форме, а при недооценке факторов риска, позднем начале и неадекватности терапии достигает 60% [1, 3, 4]. Для детей с диабетической фетопатией характерна большая потеря первоначальной массы тела и медленное ее восстановление, склонность к развитию гипокальциемии, гипوماгнемии, полицитемии, наличие приобретенных инфекционных заболеваний, функциональные отклонения в сердечно-сосудистой системе и нарушения углеводного обмена. Среди функциональных расстройств новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом на первом месте стоят неврологические нарушения, которые в 20–58% случаев сохраняются и на первом году жизни, и в более позднем возрасте [4–6].

В литературе предложен ряд подходов к улучшению перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете, из которых наиболее простым является анамнестический с выделением факторов риска [7, 8]. Особое значение в последние годы стали придавать функциональным и лабораторным предикторам неблагоприятного течения беременности и новорожденного [9–11]. По данным литературы, при гестационном сахарном диабете ведущей патологией в структуре заболеваемости новорожденных остается перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического генеза.

Была установлена корреляция между различными заболеваниями нервной системы у детей и аномально повышенным уровнем аутоантител к важнейшим нейротрофинам [12, 13].

Однако в настоящее время нет точных клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, позволяющих антенатально диагностировать нейрональное повреждение. Разработка информативных методов ранней диагностики церебральных нарушений плода представляет собой важную задачу в решении проблемы перинатальной заболеваемости. К лабораторным маркерам перинатального повреждения нервной ткани относится глиальный кислый фибриллярный белок — ключевой белок скелета, специфичный для астроцитов, а именно нейронспецифическая енолаза. Одной из причин повышения концентрации этого белка в биологических жидкостях плода служит повреждение нервных клеток. Имеется незначительное количество работ, связанных с определением концентрации нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости плода как возможного маркера перинатального поражения ЦНС плода [14]. Учитывая высокую частоту перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, мы попытались определить диагностическую значимость изменения концентрации нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости для прогнозирования перинатального поражения ЦНС.

Цель исследования: оценка клинико-метаболических и неврологических нарушений у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом в зависимости от выраженности гипергликемии.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на клинических базах кафедр акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования (ДПО), педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. В КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» выполнено проспективное исследование 258 доношенных новорожденных от матерей, страдающих гестационным сахарным диабетом. Новорожденные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня материнской гипергликемии во время беременности: 1-я группа — 157 новорожденных с уровнем материнской гипергликемии 5,1–5,6 ммоль/л; 2-я группа — 101 новорожденный, уровень гипергликемии матерей которых составил 5,7–7,0 ммоль/л.

Оценку состояния доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде осуществляли клиническими, функциональными и лабораторными методами. Наличие и степень тяжести асфиксии определяли по шкале Апгар, степень тяжести дыхательных нарушений — по шкале Даунса. Диагноз диабетической фетопатии выставляли по 14 известным фенотипическим признакам, которые встречались с разной частотой и в разных сочетаниях [3, 4, 10]. Из неинвазивных методов диагностики использовали эхокардиографию, ультразвуковое исследование внутренних органов, нейросоноскопию, дуплексное сканирование сосудов головного мозга, рентгенограмму грудной клетки. У новорожденных определяли показатели клинического и биохимического анализов крови, включая электролитный баланс, углеводный обмен (концентрацию кальция, магния, глюкозы, билирубина). С целью оценки углеводного обмена определение уровня гликемии у новорожденного проводили в течение 30 мин после рождения, а также каждые 4 ч в течение первых 3 суток. Определение электролитного баланса крови новорожденного (концентрации кальция и магния) осуществляли через 6, 12 и 24 ч после рождения. Определение концентрации билирубина проводили на 3-и сутки.

Концентрацию биохимического маркера повреждения нервной ткани — нейроспецифической енолазы определяли методом иммуноферментного анализа. Образцы амниотической жидкости брали с началом родов двумя способами: путем амниотомии при индукции родов, при плановом кесаревом сечении после разреза на матке до извлечения плода ($n=54$).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 23,0. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 95-й перцентиль], средней величины, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Группы сравнивали с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна–Уитни. Для определения чувствительности и специфичности количественной переменной, а также определения разделяющего значения переменной использован метод ROC-анализа. Критический уровень значимости (p) принимали $\leq 0,05$ [14].

Результаты и обсуждение

Матери новорожденных были сопоставимы по социальному статусу, возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, соматическому индексу, течению беременности. Все они получали диетотерапию. Согласно анализу родословных родственников первой линии родства, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, имели 18,0 и 42,0% матерей в 1 и 2-й группах соответственно (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,14–6,48; $p < 0,05$). До беременности у матерей новорожденных 1-й группы средняя масса тела составляла $74,0 \pm 2,31$ кг, 2-й группы – $82,7 \pm 3,19$ кг, причем индекс массы тела более 25 кг/м^2 встречался у пациенток 2-й группы в 2 раза чаще ($p < 0,05$) при сопоставимой структуре ожирения ($p > 0,05$).

Во всех случаях диагноз гестационного сахарного диабета выставлен на основании выявления гипергликемии у беременной натощак: в 1-й

группе при уровне глюкозы в крови достигал 5,1–5,6 ммоль/л, во 2-й группе – 5,7–7,0 ммоль/л. Статистически значимых различий по сроку постановки диагноза в сравниваемых группах не выявлено ($p = 0,318$).

При оценке эффективности диетотерапии, которой придерживались 86,0 и 79,3% матерей 1 и 2-й групп соответственно, установлено, что уровень постпрандиальной гипергликемии у матерей 2-й группы был достоверно выше (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,27–8,76; $p < 0,05$). Невозможность достижения целевых уровней глюкозы в крови натощак или после приема пищи на фоне диетотерапии статистически значимо чаще приводила к назначению инсулинотерапии во 2-й группе (12,9% против 2,6% в 1-й группе; $p = 0,05$).

При изучении состояния доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде получен совокупный клинико-метаболический «портрет». В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов родились 238 (92,2%) младенцев, 18 детей – в асфиксии средней степени тяжести и 1 ребенок – в тяжелой асфиксии. С массой тела, соответствующей гестационному возрасту, родились 77,9% новорожденных, 7,0% – маловесными, остальные 15,1% – крупными к сроку гестации. Симптомы поражения ЦНС ишемически-гипоксического генеза зарегистрированы у 79,9% новорожденных. Диагноз диабетической фетопатии выставлен 33 (12,8%) новорожденным. Респираторные нарушения – распространенные осложнения периода ранней адаптации – выявлялись у каждого десятого ребенка. Всем проводилась санация верхних дыхательных путей, 6 детям потребовалась респираторная поддержка в виде

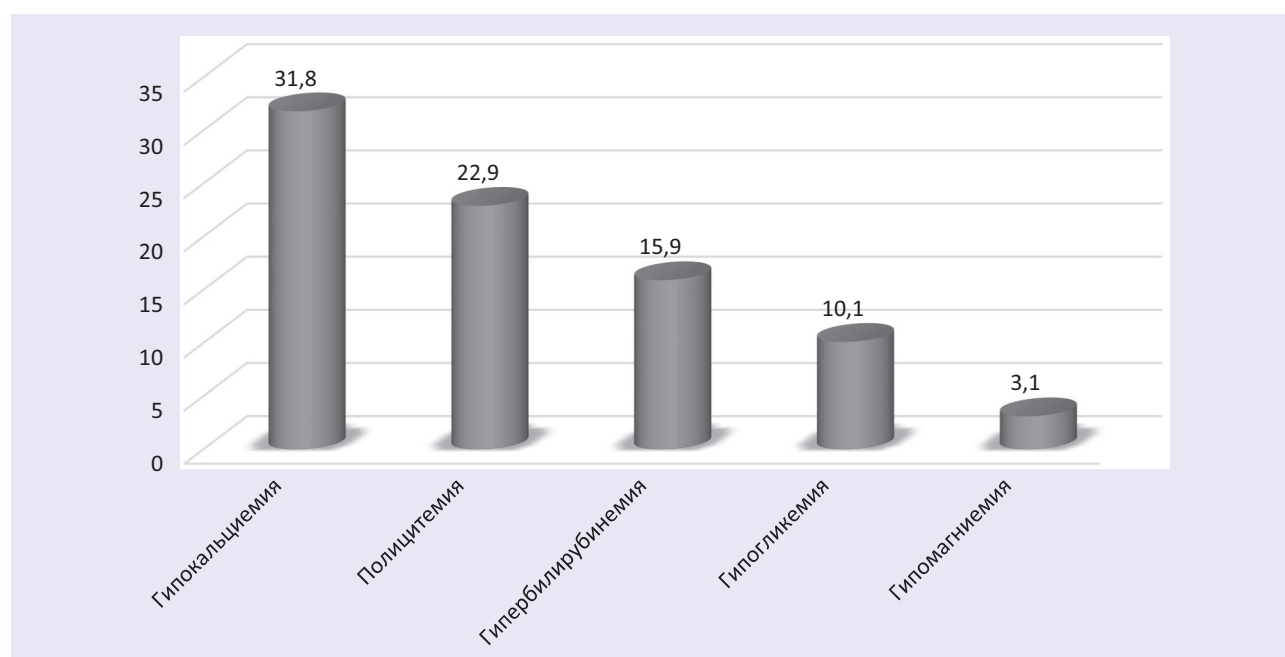


Рис. 1. Метаболические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, $n=258$ (%).
Fig. 1. Metabolic disorders in full-term infants born to mothers with gestational diabetes mellitus, $n=258$ (%).

СПАР, а двум новорожденным – искусственная вентиляция легких. У 9 детей выявлены врожденные пороки развития: у 4 – пороки сердца (дефекты межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярный канал, тетрада Фалло), у остальных – аномалии развития почек (аплазия, гипоплазия, гидронефроз, дистопия почки).

Результаты исследования электролитного баланса и обмена веществ у новорожденных представлены на рис. 1. Наиболее тяжелым неонатальным последствием при нарушении углеводного обмена считается гипогликемия новорожденного,

в качестве главной причины которой рассматривается фетальный гиперинсулинизм, развивающийся на фоне гипергликемии матери и повышенного поступления глюкозы к плоду [1]. У каждого десятого ребенка нами выявлены гипогликемические состояния, которые были купированы введением глюкозы. Гипокальциемия, диагностированная у каждого третьего ребенка, и гипомagneмиемия обусловили необходимость медикаментозной коррекции растворами электролитов. Желтуха с уровнем общего билирубина более 256 мкмоль/л выявлена у 41 ребенка, полицитемия – у 59 детей.

Таблица. Частота перинатальных осложнений у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом с учетом уровня гипергликемии

Table 1. The frequency of perinatal complications in infants born to mothers with gestational diabetes mellitus taking into account the level of hyperglycemia

Осложнения	Уровень гипергликемии у матери, ммоль/л				p
	5,1–5,6 (n=157)		5,7–7,0 (n=101)		
	абс.	%	абс.	%	
Крупный плод	25	15,9	26	25,7	0,054
Диабетическая фетопатия	20	12,7	14	13,9	0,795
Неонатальная гипогликемия	13	8,3	14	13,9	0,153
Неонатальная желтуха	22	14,0	9	8,9	0,219
Дыхательные расстройства	2	1,3	8	7,9	0,007
Перинатальное поражение ЦНС (легкой и средней степени)	93	59,2	81	80,2	<0,001

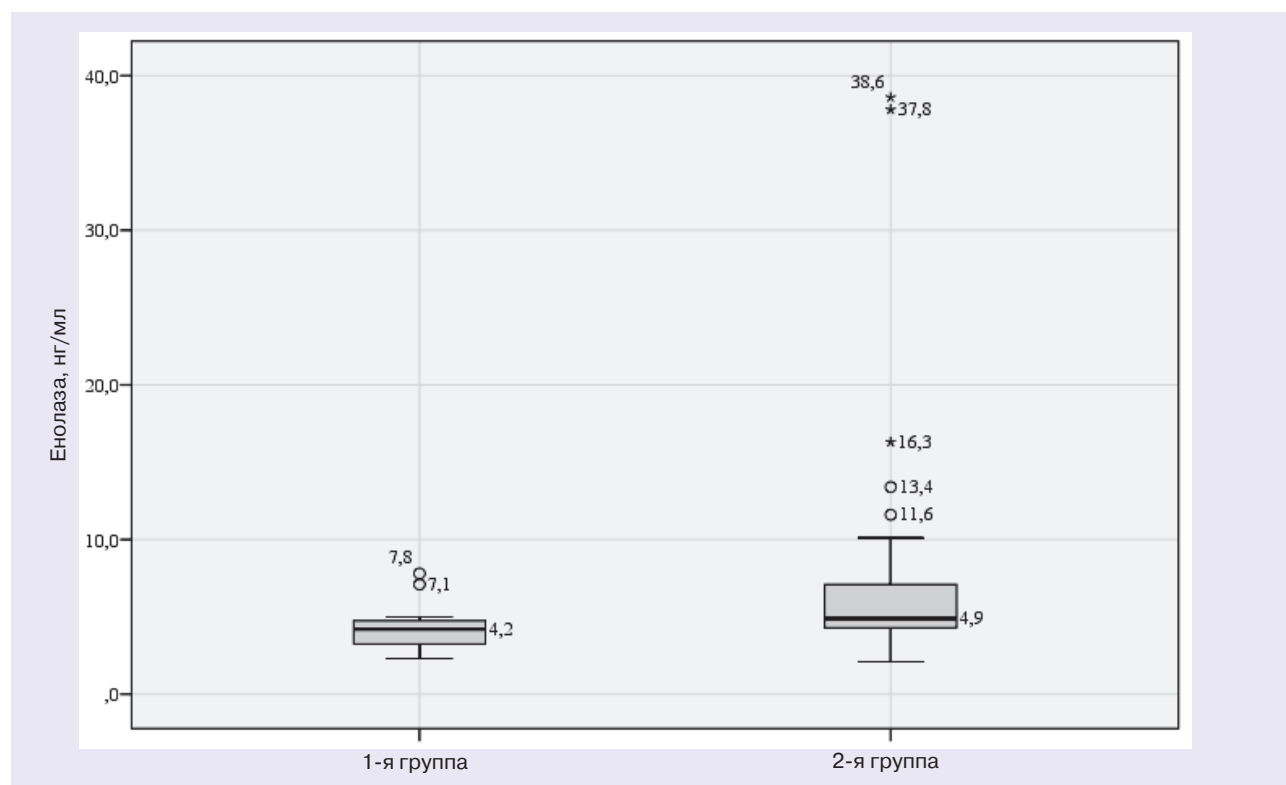


Рис. 2. Концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости женщин с гестационным сахарным диабетом.
Fig. 2. The concentration of neuron-specific enolase in the amniotic fluid of fetuses of mothers with gestational diabetes mellitus.

Различий по показателям водно-электролитного баланса у новорожденных сравниваемых групп не было ($p>0,05$).

Нам представилось важным провести сравнительную характеристику осложнений раннего неонатального периода доношенных новорожденных в зависимости от уровня гипергликемии у матери во время беременности. Данные представлены в таблице.

Перинатальные поражения ЦНС и респираторные нарушения статистически значимо чаще выявлялись у детей 2-й группы, матери которых во время беременности имели более высокий уровень глюкозы в крови (5,7–7,0 ммоль/л) по сравнению с таковыми с менее высокими показателями гипергликемии (5,1–5,6 ммоль/л). Выявлена сопоставимость уровня значимости с критическим ($p=0,054$) по частоте формирования крупного плода, что позволяет предполагать тенденцию к прямой зависимости от уровня материнской гликемии.

Концентрацию нейронспецифической енолазы определяли в образцах амниотической жидкости, взятой до начала родовой деятельности у 37 пациенток с гестационным сахарным диабетом. Методом ROC-анализа определен антенатальный уровень нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости, позволяющий прогнозировать перинатальное поражение ЦНС постнатально. Площадь

под ROC-кривой составила $0,73\pm 0,07$ (95% ДИ 0,63–0,94; $p=0,039$). Разделяющее значение суммарного балла составило 4,9 нг/мл, при превышении которого вероятность перинатального поражения ЦНС подтверждалась с чувствительностью 55%, специфичностью 78%. Согласно полученным данным уровень глюкозы в крови беременных 5,7–7,0 ммоль/л связан с более высокой частотой перинатального поражения ЦНС плода, что подтверждает достоверное ($p<0,025$) повышение уровня нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости во 2-й группе (рис. 2).

Заключение

Постнеонатальная адаптация доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, находящихся на диетотерапии, протекает тяжелее при уровне материнской гипергликемии более 5,7 ммоль/л. Течение раннего неонатального периода у этих детей характеризуется увеличением частоты ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы и респираторными нарушениями. Антенатальное формирование дисфункции нервной системы подтверждается более высокой концентрацией нейронспецифической енолазы в околоплодных водах у беременных с гестационным сахарным диабетом до начала родовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему. *Акушерство и гинекология* 2010; 2: 3–7. [Krasnopolsky V.I., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Gestational diabetes: a new view of an old problem. *Akusherstvo i ginekologiya* 2010; 2: 3–7. (in Russ.)]
2. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. Москва, 2009; 272. [Yevsyukova I.I., Kosheleva N.G. Diabetes: pregnant and newborn. Moscow, 2009; 272. (in Russ.)]
3. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г. Состояние здоровья детей от матерей, больных сахарным диабетом. Здоровье и образование в XXI веке 2014; 16(1). (электронный ресурс). [Esmurzjeva Z.I., Kuzmenko L.G. The offspring of pregnancies complicated with diabetes mellitus. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke* 2014; 16(1). (in Russ.)]
4. Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Шешко П.Л., Гондаренко А.С. Особенности диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. Вестник РУДН. Серия Медицина 2010; 6: 18–22. [Orazmuradov A.A., Litvinenko I.A., Karpova E.V., Sheshko P.L., Gondarenko A.S. Diabetic fetopathy in women with gestational diabetes mellitus. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina* 2010; 6: 18–22. (in Russ.)]
5. Нейман Е.Г., Шитковская Е.П., Ильенкова Н.А., Чикуннов В.В., Прокopcева Н.Л. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Сибирское медицинское обозрение 2014; 4: 75–78. [Neiman E.G., Shitkovskaya E.P., Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., Prokoptseva N.L. Features of the neonatal period in infants born to mothers with diabetes. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2014; 4: 75–78. (in Russ.)]
6. Mills J.L. Malformations in Infants of Diabetic Mothers. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(10): 769–778. DOI: 10.1002/bdra.20403
7. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., Старцева Н.М., Папышева О.В., Костин И.Н. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2018; 6(3): 23–29. [Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Grabovsky V.M., Startseva N.M., Papyshcheva O.V., Kostin I.N. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2018; 6(3): 23–29. (in Russ.)]
8. Syed M., Javed H., Yawar Y.M., Bhutta Z.A. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl 3): S2. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S2
9. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней* 2017; 66(4): 14–24. [Akhmetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A., Gergesova E.E. Features of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2017; 66(4): 14–24 (in Russ.)]
10. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Котайш Г.А., Братчикова Т.В., Табатадзе Н.Т., Шешко П.Л. и др. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с гестационным сахарным диабетом. Вестник РУДН. Серия Медицина 2011; 6: 306–315. [Litvinenko I.A., Karpova E.V., Kotaish G.A., Bratchikova T.V., Tabatadze N.T., Sheshko P.L. et al. The prognosis of perinatal outcomes in women with ges-

- tation diabetes mellitus. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina 2011; 6: 306–315. (in Russ.)]
11. Кореновский Ю.В., Лытарь И.А., Бурякова С.И., Поповцева А.В., Сузопов Е.В., Обухова Л.Е. и др. Регуляция объема амниотической жидкости. Акушерство и гинекология 2016; 2: 44–48. [Korenovskiy Yu.V., Lytar I.A., Buryakova S.I., Popovtseva A.V., Suzopov E.V., Obukhova L.E. et al. Amniotic fluid volume regulation. Akusherstvo i ginekologiya 2016; 2: 44–48. (in Russ.)]
 12. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В. и др. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. Современные технологии в медицине 2015; 7(2): 25–32. [Vedunova M.V., Terentieva K.A., Shchelchkova N.A., Kosareva M.A., Mishchenko T.A., Khaletskaya O.V. et al. Determining concentration of neurotropic factors and neuron specific enolase in the blood of newborns with central nervous system damages as a new approach in clinical diagnostics. Sovremennye tekhnologii v meditsine 2015; 7(2): 25–32. (in Russ.)]
 13. Базарный В.В., Вольхина С.А., Ахманаева Е.Ю., Ковтун О.П. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 61(5): 283–285. [Bazarnyi V.V., Volkhina S.A., Akhmanaeva E.Yu., Kovtun O.P. The serum biomarkers in diagnostic of hypoxic ischemic affection of central nervous system in children. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2016; 61(5): 283–285. (in Russ.)]
 14. Elimian A., Figueroa R., Verma U. Amniotic fluid neuron-specific enolase: A role in predicting neonatal neurologic injury? Obstet Gynecol 1998; 92(4): 546–550.
 15. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета STATISTICA. Москва: ГЭОТАР, 2013; 384. [Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the STATISTICA application. Moscow: GEOTAR, 2013; 384. (in Russ.)]

Поступила: 23.05.20

Received on: 2020.05.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ранняя диагностика повышенной жесткости магистральных сосудов у подростков с функциональной патологией вегетативного генеза

И.В. Леонтьева¹, И.А. Ковалев¹, М.А. Школьников¹, Ю.С. Исаева¹, А.Н. Путинцев¹,
Е.Н. Дудинская², О.Н. Ткачева², Л.В. Мачехина²

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

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия

Early diagnosis of increased stiffness of great vessels in adolescents with functional pathology of vegetative genesis

I.V. Leontyeva¹, I.A. Kovalev¹, M.A. Shkolnikova¹, Yu.S. Isayeva¹, A.N. Putintsev¹,
E.N. Dudinskaya², O.N. Tkacheva², L.V. Machekhina²

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

²Pirogov Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow, Russia

У 40 подростков 15–17 лет с функциональной сердечно-сосудистой патологией вегетативного генеза выполнено 24-часовое мониторирование артериального давления (осциллометрическим методом BPLab Vasotens, ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород) с оценкой параметров центрального артериального давления и ригидности магистральных артерий.

Выявлено достоверно более высокое центральное систолическое давление в дневные и ночные часы в группе подростков с артериальной гипертензией ($n=13$) по сравнению с подростками с нормальным артериальным давлением ($n=27$). Получены достоверно более высокие показатели скорости распространения пульсовой волны как в целом за сутки, так и в дневные и ночные часы в группе с артериальной гипертензией по сравнению с группой подростков с нормальным артериальным давлением. По параметрам времени распространения отраженной пульсовой волны, индексу аугментации отличий не выявлено. Время распространения отраженной пульсовой волны ночью было значительно меньше, чем днем. В группе с артериальной гипертензией скорость распространения пульсовой волны в аорте коррелировала только с диастолическим суточным и дневным давлением. У подростков с нормальным артериальным давлением скорость распространения пульсовой волны коррелировала с систолическим и пульсовым артериальным давлением. Индекс аугментации в группе подростков с артериальной гипертензией коррелировал с диастолическим давлением в отличие от группы с нормальным артериальным давлением, где подобная корреляция не выявлена.

Ключевые слова: подростки, жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление, раннее сосудистой старение, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Ковалев И.А., Школьников М.А., Исаева Ю.С., Путинцев А.Н., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. Ранняя диагностика повышенной жесткости магистральных сосудов у подростков с функциональной патологией вегетативного генеза. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 52–61. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-52-61

40 adolescents aged 15–17 years with functional cardiovascular pathology of vegetative origin underwent a 24-hour blood pressure monitoring (using the oscillometric method BPLabVasotens, Peter Telegin LLC, Nizhny Novgorod) with an assessment of central blood pressure parameters and rigidity of the main arteries.

The scientists found significantly higher values of central systolic pressure during the day and night hours in the group of adolescents with arterial hypertension ($n=13$) compared to adolescents with normal blood pressure ($n=27$). They determined significantly higher values of the pulse wave velocity both during 24 hours and in the day and night hours in the group with arterial hypertension compared to the group of adolescents with normal blood pressure. No differences were found in the parameters of the propagation time of the reflected pulse wave and the augmentation index. The time of the reflected pulse wave propagation was significantly lower at nighttime compared to the daytime. In the group with arterial hypertension, the rate of pulse wave propagation in the aorta correlated only with the values of diastolic pressure over 24 hours and diastolic pressure in the daytime. In the adolescents with normal blood pressure, the pulse wave velocity correlated with systolic and pulse blood pressure. The augmentation index in the group of adolescents with arterial hypertension correlated with diastolic pressure, in contrast to the group of adolescents with normal blood pressure, where such a correlation was not detected.

Key words: adolescents, vascular wall stiffness, central aortic pressure, early vascular aging, arterial hypertension, daily blood pressure monitoring.

For citation: Leontyeva I.V., Kovalev I.A., Shkolnikova M.A., Isayeva Yu.S., Putintsev A.N., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Machekhina L.V. Early diagnosis of increased stiffness of great vessels in adolescents with functional pathology of vegetative genesis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 52–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-52-61

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место в структуре смертности у лиц трудоспособного возраста. Основными причинами смертности от сердечно-сосудистой патологии служат артериаль-

ная гипертензия и атеросклеротическое поражение сосудистого русла [1–4]. В настоящее время не вызывает сомнения, что истоки заболевания взрослых относятся к детскому возрасту, и это диктует необ-

ходимость ранней диагностики начальных изменений сосудистой стенки с целью своевременного начала превентивных мероприятий, что важно для замедления прогрессирования патологии и/или регресса начальных изменений [5]. Патологические изменения крупных сосудов вносят значительный, а часто решающий вклад в повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них. При этом снижение эластичности сосудистой стенки и развитие атеросклеротических изменений выявляются уже на раннем этапе в подростковом возрасте [5–8].

В результате исследований, проведенных у взрослых пациентов, накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности определения жесткости артериальной стенки как показателя, характеризующего ремоделирование сосудов [1, 9, 10]. Измерение скорости пульсовой волны признано «золотым стандартом» оценки ригидности артерий. Показана высокая прогностическая ценность таких показателей, как скорость пульсовой волны, центральное систолическое и пульсовое давления в аорте для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Установлено, что наибольшие изменения жесткости и центрального артериального давления характерны для лиц с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией [10].

В 2005–2006 гг. исследователи из Италии и США предложили новый термин «сосудистое старение». Оно представляет собой генерализованный процесс, затрагивающий все слои артериальной стенки, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения крупных артерий [11]. Ранее

сосудистое старение — это ускоренное развитие патологических изменений у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом одновременно происходят процессы артериосклероза, выражающегося в дегенерации эластических волокон, накоплении коллагена в меди сосудистой стенки [12]. Основные измеряемые маркеры сосудистого старения включают параметры ригидности в аорте и сонных артериях, центральное давление, диаметр просвета аорты и сонных артерий, дисфункцию эндотелия и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий [13]. Именно они в настоящее время рассматриваются как артериальные тканевые маркеры, возможно, более специфичные и значимые для оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем циркулирующие биомаркеры. В концепции сосудистого старения понятие «ригидность (жесткость) артерий» отражает суммарное влияние эндо- и экзогенных факторов риска на сосудистую стенку в процессе онтогенеза. Повышение ригидности артерий позволяет оценить истинное повреждение артериальной стенки, в отличие от классических факторов риска сердечно-сосудистой патологии [14].

Оценка состояния сосудистой стенки у лиц молодого возраста представляет повышенный интерес в связи с возможностью предупреждения или регресса выявленных изменений на фоне немедикаментозной и медикаментозной терапии. Применение новых неинвазивных технологий для оценки жесткости сосудистой стенки в ходе 24-часового мониторинга артериального давления (АД) дает важную информацию о начальных симптомах ремоделирования сосудов, при этом они сопоставляются с суточными измерениями АД [8]. Показано, что увеличение жесткости сосудов ассоциируется с гипертрофией миокарда у подростков и лиц молодого возраста [15]. Ранее выявление лиц молодого возраста с повышенной жесткостью артериальных сосудов важно для выделения группы лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и своевременного начала профилактических мероприятий [16]. К сожалению, до настоящего времени не проводились крупные исследования, в которых были бы установлены референсные значения центрального давления и жесткости магистральных сосудов в течение суточного мониторинга АД у детей и подростков.

Цель исследования: оценить параметры центрального артериального давления и ригидности магистральных артерий у подростков с функциональной сердечно-сосудистой патологией.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 40 пациентов 15–17 лет, находившихся на обследовании в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии с диагнозом: функциональная сердечно-сосудистая патология вегетатив-

© Коллектив авторов, 2021

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

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., рук. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8195-5682
Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Путинцев Александр Николаевич — к.м.н., зав. отделом информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445

Исаева Юлия Сергеевна — врач детский кардиолог отделения детской кардиологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Дудинская Екатерина Наильевна — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра, ORCID: 0000-0001-7891-6850
e-mail: katharina.gin@gmail.com

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., проф., дир. Российского геронтологического научно-клинического центра, ORCID: 0000-0002-4193-688X
Мачехина Любовь Викторовна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра, ORCID: 0000-0002-2028-3939
129226, Москва, Россия, ул. 1-я Леонова, д. 16

ного генеза. В зависимости от уровня АД они были разделены на 2 группы: с артериальной гипертензией по данным офисных значений АД более 95-го перцентиля (13 пациентов) – основная группа и нормальным уровнем АД (27 пациентов) – группа сравнения. Органическое поражение сердечно-сосудистой системы (врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии), а также нарушения ритма сердца и проведения были исключены на основании физикального обследования и результатов электро- и эхокардиографии. Всем обследуемым проводилось 24-часовое суточное мониторирование АД осциллометрическим датчиком (BPLabVasotens, ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород», Россия). При проведении суточного мониторирования АД, наряду с периферическим давлением, проводилось измерение центрального давления (систолического, диастолического, пульсового), индекса аугментации (Ахао, %), амплификации пульсового давления (РРА, %) и определение суточных показателей ригидности артерий: скорости пульсовой волны в аорте (PWVao, м/с), времени распространения отраженной волны (RWTT, мс). Все обследованные не получали медикаментозной терапии.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью программы Statistica 6.1 («StatSoft Inc», США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с определением U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным показателям выполнялось построе-

ние таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Установлен уровень статистической значимости $p<0,05$.

Результаты

Суточные показатели АД достоверно различались в двух подгруппах в зависимости от исходных значений офисного АД. В группе детей с артериальной гипертензией по сравнению с группой с нормальным АД были достоверно более высокими среднесуточное, дневное и ночное систолическое и диастолическое АД за сутки и в дневные часы, а также показатели пульсового АД за сутки, день и ночь. Различий по частоте сердечных сокращений не выявлено (табл. 1).

Значения центрального давления и скорости распространения пульсовой волны в аорте, индекс аугментации и амплификации АД по данным суточного мониторирования представлены в табл. 2 и 3.

Выявлены достоверно более высокие значения центрального систолического давления как в дневные и ночные часы, так и за сутки в целом в группе подростков с артериальной гипертензией по сравнению с подростками с нормальным АД. При этом значение центрального систолического давления не превышало 95-й перцентиль распределения этого признака для соответствующего пола и возраста. В то же время уровень диастолического АД не различался в двух группах. Уровень центрального пульсового давления был достоверно более высоким в группе с артериальной гипертензией по сравнению с таковым у подростков с нормальным АД в среднем за сутки и в дневные часы. Различия в показателях

Таблица 1. Показатели периферического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у подростков по данным суточного мониторирования в зависимости от офисного уровня АД
Table 1. Indicators of peripheral blood pressure and heart rate (HR) in adolescents according to daily monitoring data, depending on the office level of blood pressure

Пациенты		САДс	САДд	САДн	ДАДс	ДАДд	ДАДн	ПАДс	ПАДд	ПАДн	ЧССс	ЧССд	ЧССн
С АГ (n=13)													
Медиана		128,00	132,00	118,50	71,0	72,0	61,50	56,0	58,00	50,50	79,00	79,00	59,00
Процентили	25-й	122,50	123,50	111,00	66,0	68,00	54,25	51,5	52,50	48,00	65,50	69,50	56,25
	75-й	137,00	143,00	121,75	76,5	82,00	68,50	67,5	68,00	68,00	82,50	89,00	68,50
Без АГ (n=27)													
Медиана		115,00	116,00	105,00	66,0	68,00	58,00	44,0	45,00	43,00	70,00	74,00	56,00
Процентили	25-й	106,00	112,00	94,00	64,0	67,00	53,00	38,0	40,00	39,00	63,00	66,00	54,00
	75-й	123,00	126,00	110,00	71,0	73,00	63,00	52,0	52,00	54,00	77,00	81,00	63,00
Уровень значимости		0,001*	0,0001*	0,0001*	0,07	0,106	0,358	0,001*	0,002*	0,003*	0,197	0,168	0,258

Примечание. * $p<0,05$ – уровень асимптотической значимости критерия Манна–Уитни сравнения распределения параметров для независимых выборок (пациенты с АГ и без АГ). АГ – артериальная гипертензия, САДс – систолическое артериальное давление (сутки); САДд – систолическое артериальное давление (день); САДн – систолическое артериальное давление (ночь); ДАДс – диастолическое артериальное давление (сутки); ДАДд – диастолическое артериальное давление (день); ДАДн – диастолическое артериальное давление (ночь); ПАДс – пульсовое артериальное давление (сутки); ПАДд – пульсовое артериальное давление (день); ПАДн – пульсовое артериальное давление (ночь); ЧССс – частота сердечных сокращений (сутки); ЧССд – частота сердечных сокращений (день); ЧССн – частота сердечных сокращений (ночь).

центрального пульсового давления в ночные часы не достигли статистической значимости.

Скорость распространения пульсовой волны оказалась достаточно высокой у детей как с повышенным, так и с нормальным АД. Установлены достоверно более высокие значения этого параметра как в целом за сутки, так и в дневные и ночные часы в группе с артериальной гипертензией по сравнению

с группой с нормальным АД. При анализе суточной динамики данного показателя обращает внимание его значительное снижение в ночные часы по сравнению с дневными. Кроме того, отмечены достоверные отличия по максимальной скорости нарастания АД в плечевой артерии, уровни которого были значительно более высокими в группе подростков с артериальной гипертензией. Вместе с тем по пара-

Таблица 2. Показатели центрального АД у подростков по данным суточного мониторинга в зависимости от офисного уровня АД

Table 2. Indicators of central blood pressure in adolescents according to daily monitoring data, depending on the office level of blood pressure

Пациенты)		САДаос*	САДаод*	САДаон*	ДАДаос	ДАДаод	ДАДаон	ПАДаос*	ПАДаод*	ПАДаон*
С АГ (n=13)										
Медиана		114,00	115,00	104,50	73,00	74,00	62,00	38,00	38,00	38,00
Процентили	25-й	107,50	107,50	99,75	66,50	70,00	54,50	35,00	35,00	34,00
	75-й	118,00	123,00	107,75	78,00	84,00	69,75	47,00	45,50	50,75
Без АГ (n=27)										
Медиана		103,00	105,00	94,50	68,00	70,00	59,00	31,00	31,00	33,00
Процентили	25-й	95,00	98,00	85,75	66,00	68,00	54,75	29,00	28,00	28,75
	75-й	108,00	109,00	101,00	72,00	74,00	64,00	35,00	36,00	37,25
Уровень значимости		0,001*	0,001*	0,001*	0,083	0,089	0,343	0,003*	0,005*	0,012*

Примечание. * $p < 0,05$ – уровень асимптотической значимости критерия Манна–Уитни сравнения распределения параметров для независимых выборок (пациенты с АГ и без АГ). АГ – артериальная гипертензия; САДаос – центральное систолическое артериальное давление (сутки); САДаод – центральное систолическое артериальное давление (день); САДаон – центральное систолическое артериальное давление (ночь); ДАДаос – центральное диастолическое артериальное давление (сутки); ДАДаод – центральное диастолическое артериальное давление (день); ДАДаон – центральное диастолическое артериальное давление (ночь); ПАДаос – центральное пульсовое артериальное давление (сутки); ПАДаод – центральное пульсовое артериальное давление (день); ПАДаон – центральное пульсовое артериальное давление (ночь).

Таблица 3. Показатели ригидности сосудистой стенки у подростков по данным суточного мониторинга в зависимости от офисного уровня АД

Table 3. Indicators of vascular wall rigidity in adolescents according to daily monitoring data, depending on the office blood pressure level

Пациенты		dP/dtc	dP/dtd	dP/dtn	RWTtc	RWTtd	RWTtn	AIxc	AIxd	AIxn	PWVaос	PWVaод	PWVaон
С АГ (n=13)													
Медиана		858,0	916,0	724,5	157,0	157,0	167,0	-60,00	-60,00	-57,50	9,35	9,85	8,40
Процентили	25	781,0	784,0	669,2	146,0	140,5	157,5	-69,00	-71,00	-65,25	8,83	9,20	8,00
	75	1062,5	1081,0	910,0	173,5	170,5	176,2	-55,50	-54,00	-55,25	10,40	10,48	9,70
Без АГ (n=27)													
Медиана		599,0	628,0	550,5	158,0	156,0	167,0	-61,00	-62,00	-59,00	8,60	8,90	8,15
Процентили	25	550,0	564,0	467,0	152,0	149,0	161,0	-64,00	-65,00	-62,75	8,00	8,20	7,35
	75	803,0	868,0	717,5	169,0	167,0	175,2	-54,00	-57,00	-47,50	9,50	9,60	9,05
Уровень значимости		0,001*	0,001*	0,005*	0,909	0,864	0,745	0,711	0,932	0,545	0,045	0,019	0,099

Примечание. * $p < 0,05$ – уровень асимптотической значимости критерия Манна–Уитни сравнения распределения параметров для независимых выборок (пациенты с АГ и без АГ). АГ – артериальная гипертензия; dP/dtc – максимальная скорость нарастания АД в плечевой артерии (сутки); dP/dtd – максимальная скорость нарастания АД в плечевой артерии (день); dP/dtn – максимальная скорость нарастания АД в плечевой артерии (ночь); PWVaос – скорость распространения пульсовой волны (сутки); PWVaод – скорость распространения пульсовой волны (день); PWVaон – скорость распространения пульсовой волны (ночь); AIxc – индекс аугментации (сутки); AIxd – индекс аугментации (день); AIxn – индекс аугментации (ночь); RWTtc – время распространения отраженной пульсовой волны (сутки); RWTtd – время распространения отраженной пульсовой волны (день); RWTtn – время распространения отраженной пульсовой волны (ночь).

метрам времени распространения отраженной пульсовой волны, индексу аугментации, характеризующим увеличение давления в аорте за счет отраженных волн, различий не выявлено. Обращает внимание, что время распространения отраженной пульсовой волны было значительно меньше ночью, чем днем. Возможно, это связано как с большей активностью в дневные часы, так и с изменением положения тела с горизонтального на вертикальное.

Показатель амплификации АД (прирост артериального давления от аорты до плечевой артерии), как в среднем за сутки, так и в дневные и ночные часы в группе пациентов с артериальной гипертензией был достоверно более высоким, чем у подростков с нормальным АД (обычно снижается). По индексу эффективности субэндокардиального кровотока и индекса аугментации в аорте достоверных различий не выявлено (табл. 4).

Корреляции между суточными показателями АД и параметрами ригидности артериальной стенки представлены в табл. 5. Корреляции различались в группах в зависимости от исходного уровня АД. Так, в группе с артериальной гипертензией скорость распространения пульсовой волны в аорте коррелировала только с уровнями диастолического суточного и дневного давления. В то же время у пациентов с нормальным АД скорость распространения пульсовой волны коррелировала с систолическим и пульсовым АД. Индекс аугментации в группе подростков с артериальной гипертензией коррелировал с диастолическим давлением, в отличие от группы с нормальным АД, в которой подобная корреляция не выявлена. Как у подростков с артериальной гипертензией, так и при нормальном уровне АД индекс аугментации в аорте коррелировал

с центральным систолическим ($r = -0,337$; $p < 0,05$) и пульсовым АД ($r = -0,497$; $p < 0,001$).

Время распространения отраженной волны в двух группах коррелировало с частотой сердечных сокращений. Установлена взаимосвязь максимальной скорости нарастания АД в плечевой артерии с систолическим и пульсовым АД за сутки, в дневной и ночной периоды как в группе с артериальной гипертензией так и в группе с нормальным АД. Показатель амплификации АД коррелировал с частотой сердечных сокращений в двух группах, а также только в группе с артериальной гипертензией – с уровнем диастолического АД.

Обсуждение

В последнее время большое число исследований, проведенных у взрослых, было посвящено оценке изменений морфофункциональных свойств сосудистой стенки. Сосудистая стенка в настоящее время рассматривается в качестве нового органа-мишени при артериальной гипертензии [1, 2, 17, 18]. Измерение скорости пульсовой волны признано «золотым стандартом» для оценки ригидности артерий [1, 2, 9]. Скорость пульсовой волны более 10 м/с, характеризующая повышенную жесткость сосудистой стенки, включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней у лиц с артериальной гипертензией в Европейских (2018 г.) и Российских (2020 г.) рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией [1, 3]. Установлено, что повышение жесткости артериальной стенки служит информативным показателем для оценки риска смерти взрослых от сердечно-сосудистой патологии [1, 19]. При этом высокая скорость распространения пульсовой волны рассматривается

Таблица 4. Значения индекса аугментации в аорте, индекса амплификации и индекса эффективности субэндокардиального кровотока у подростков по данным суточного мониторинга в зависимости от офисного уровня АД
Table 4. Indicators of the aortic augmentation index, the amplification index, and the subendocardial blood flow efficiency index in adolescents according to daily monitoring data, depending on the office blood pressure level

Пациенты		AI _{хаос}	AI _{хаод}	AI _{хаон}	PPA _с *	PPA _д *	PPA _н *	SEVR _с	SEVR _д	SEVR _н
С АГ (n=13)										
Медиана		-8,00	-9,00	-6,00	147,00	151,00	135,00	128,00	131,00	127,00
Процентили	25-й	-11,50	-13,00	-12,75	142,50	146,00	130,00	114,50	114,50	116,25
	75-й	-6,50	-6,50	-2,25	151,00	154,50	139,00	135,50	134,00	153,00
Без АГ (n=27)										
Медиана		-6,00	-6,00	-5,50	142,00	146,00	129,00	130,00	126,00	131,00
Процентили	25-й	-11,00	-11,00	-11,00	138,00	140,00	126,00	119,00	118,00	110,00
	75-й	-3,00	-3,00	-1,00	145,00	149,00	134,25	141,00	143,00	147,50
Уровень значимости		0,151	0,135	0,505	0,007*	0,009*	0,021*	0,648	0,669	0,816

Примечание. * $p < 0,05$ – уровень асимптотической значимости критерия Манна–Уитни сравнения распределения параметров для независимых выборок (пациенты с АГ и без АГ). АГ – артериальная гипертензия; AI_{хаос} – индекс аугментации в аорте (сутки); AI_{хаод} – индекс аугментации в аорте (день); AI_{хаон} – индекс аугментации в аорте (ночь); PPA_с – показатель амплификации АД (сутки); PPA_д – показатель амплификации АД (день); PPA_н – показатель амплификации АД (ночь); SEVR_с – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (сутки); SEVR_д – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (день); SEVR_н – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (ночь).

как более сильный предиктор фатальных осложнений, чем такие традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как курение, уровень глюкозы, общего холестерина в крови и другие биологические маркеры [2, 6, 9].

Наибольшие изменения ригидности сосудистой стенки выявлены у взрослых пациентов при сочетании артериальной гипертензии и метаболического синдрома вследствие дополнительных негативных влияний метаболических факторов (дислипидемии, инсулинорезистентности) на сосудистую стенку [10]. Показано, что изменение жесткости сосудистой стенки по данным суточного мониторирования АД (PWVao, PWTT, ASI) могут свидетельствовать о нали-

чии дополнительных субклинических признаков поражения ее как органа-мишени и увеличении суммарного риска развития сосудистой патологии [10].

Исследования, посвященные оценке жесткости магистральных артерий в детской популяции, немногочисленны. Имеются трудности в определении референсных значений ригидности артерий у детей. В связи с этим в последних рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии у детей и подростков определение жесткости артерий не вошло в перечень обязательных диагностических тестов [5, 20]. Вместе с тем подчеркивается, что необходимы дальнейшие исследования для выработки четких критериев диагностики ригидности артерий,

Таблица 5. Взаимосвязь уровней артериальной ригидности и средних значений суточного мониторирования периферического артериального давления у детей с артериальной гипертензией

Table 5. The relationship between arterial rigidity and the average values of daily monitoring of peripheral blood pressure in children with arterial hypertension

Параметры	САДс	САДд	САДн	ДАДс	ДАДд	ДАДн	ПАДс	ПАДд	ПАДн	ЧССс	ЧССд	ЧССн
PWVao				0,667*	0,596*							
RWTTc										-0,704**	-0,683**	
AIxc				0,572*	0,636*							
dPdtc	0,825**	0,778**	0,779**				0,968**	0,969**	0,920**			
PPAc					0,560*					0,899**	0,906**	0,761**
SEVRc										-0,561**		

Примечание. САДс – систолическое артериальное давление (сутки); САДд – систолическое артериальное давление (день); САДн – систолическое артериальное давление (ночь); ДАДс – диастолическое артериальное давление (день); ДАДд – диастолическое артериальное давление (день); ДАДн – диастолическое артериальное давление (ночь); ПАДс – пульсовое артериальное давление (сутки); ПАДд – пульсовое артериальное давление (день); ПАДн – пульсовое артериальное давление (ночь); ЧССс – частота сердечных сокращений (сутки); ЧССд – частота сердечных сокращений (день); ЧССн – частота сердечных сокращений (ночь); AIxc – индекс аугментации (сутки); PPAc – показатель амплификации АД (сутки); SEVRc – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (сутки); dP/dtc – максимальная скорость нарастания АД в плечевой артерии (сутки); PWVao – скорость распространения пульсовой волны (сутки); RWTTc – время распространения отраженной пульсовой волны (сутки).

Таблица 6. Взаимосвязь ригидности артерий и средних значений суточного мониторирования периферического АД у детей с нормальным уровнем АД

Table 6. The relationship between arterial rigidity and the average values of daily monitoring of peripheral blood pressure in children with normal blood pressure

Параметры	САДс	САДд	САДн	ДАДс	ДАДд	ДАДн	ПАДс	ПАДд	ПАДн	ЧССс	ЧССд	ЧССн
PWVao	0,528**	0,523**	0,466*			0,413*	0,406*					0,413*
RWTTc										-0,655**	-0,653**	-0,497*
AIxc												
dPdtc	0,865**	0,858**	0,820**			0,978**	0,981**	0,930**				0,978**
PPAc									0,814**	0,800**	0,629**	
SEVRc			0,422*			0,457*	0,459*	0,439*	-0,767**	-0,765**	-0,613**	0,457*

Примечание. * – корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя). ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя). САДс – систолическое артериальное давление (сутки); САДд – систолическое артериальное давление (день); САДн – систолическое артериальное давление (ночь); ДАДс – диастолическое артериальное давление (день); ДАДд – диастолическое артериальное давление (день); ДАДн – диастолическое артериальное давление (ночь); ПАДс – пульсовое артериальное давление (сутки); ПАДд – пульсовое артериальное давление (день); ПАДн – пульсовое артериальное давление (ночь); ЧССс – частота сердечных сокращений (сутки); ЧССд – частота сердечных сокращений (день); ЧССн – частота сердечных сокращений (ночь); AIxc – индекс аугментации (сутки); PPAc – показатель амплификации АД (сутки); SEVRc – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (сутки); dP/dtc – максимальная скорость нарастания АД в плечевой артерии (сутки); PWVao – скорость распространения пульсовой волны (сутки); RWTTc – время распространения отраженной пульсовой волны (сутки).

начиная с детского возраста. До настоящего времени отсутствуют результаты проспективного наблюдения за подростками с повышенной ригидностью магистральных артерий.

Существуют два подхода к оценке ригидности магистральных артерий: одномоментная оценка и определение в ходе суточного мониторирования АД. Одномоментная оценка более целесообразна для проведения крупных популяционных исследований [21–23]. Значения артериальной жесткости могут варьировать в течение суток и зависят от положения пациента, степени физической активности и других факторов. В связи с этим целесообразнее оценивать показатели ригидности сосудистой стенки в ходе 24-часового мониторирования АД. Эти данные более полно отражают состояние сосудистой стенки по сравнению с одномоментной оценкой.

Американскими исследователями проведено популяционное одномоментное определение по оценке скорости распространения пульсовой волны в аорте с применением осциллометрического устройства Vicoder. Обследованы 1003 здоровых ребенка в возрасте от 6 до 18 лет. Средние значения (PWV) составили $4,3 \pm 0,4$ м/с в младшей возрастной группе (6–8,9 года), увеличиваясь до $5,3 \pm 0,5$ м/с в старшей возрастной группе детей (15–18 лет). Выявлены корреляции скорости распространения пульсовой волны с ростом, массой, индексом массы тела, уровнем АД, частотой сердечных сокращений. Установлено, что увеличение скорости пульсовой волны ассоциируется с низкой массой при рождении, курением, наследственностью, отягощенной по артериальной гипертензии у родственников I степени родства, ожирением. Показано, что скорость пульсовой волны в аорте слабо коррелирует с растяжимостью сонных артерий и не коррелирует с толщиной комплекса интимамедиа – информативным неинвазивным маркером ранних атеросклеротических изменений [23].

Аналогичная работа была проведена немецкими исследователями. На основании обследования 2227 лиц от 8 до 22 лет с использованием автоматического осциллометрического устройства (Mobil-O Graph) были предложены процентиля для скорости распространения пульсовой волны [24]. Средние значения 97-го перцентиля скорости пульсовой волны в возрасте 5 лет были сопоставимы у мальчиков и девочек – 4,49 и 4,56 м/с соответственно. В возрасте 21 года они были достоверно более высокими у мужчин, чем у женщин – 6,03 и 5,39 м/с соответственно.

Результаты крупного метаанализа показателей артериальной ригидности (одномоментное определение с использованием осциллометрических устройств), включившее 28 статей (общая когорта обследованных составила 13 100 подростков), продемонстрировали, что скорость пульсовой волны

на каротидно-фemorальном участке увеличивается с возрастом на 0,12 м/с (95% доверительный интервал 0,07–0,16 м/с) в год. Выявлена позитивная корреляция между параметрами скорости распространения пульсовой волны и уровнем АД, нарушением толерантности к глюкозе, метаболическим синдромом. В то же время не было получено четкой корреляции с ожирением [25].

Еще одним показателем ригидности магистральных артерий служит время распространения отраженной волны (PWTT), которое уменьшается при повышении ригидности артериальной стенки. В исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, отмечено уменьшение времени распространения отраженной волны при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2-го типа, ишемической болезни сердца. Данные суточного мониторирования АД с анализом жесткости артерий у взрослых продемонстрировали, что существует зависимость этих изменений от времени суток. Так, в норме время распространения пульсовой волны увеличивается ночью, что не происходит при патологии [10].

Центральное АД рассматривается как еще один важный показатель, который можно использовать для оценки жесткости сосудистой стенки. У молодых здоровых людей центральное АД ниже, чем периферическое, что связано с физиологическим феноменом – амплификацией пульсового давления. При распространении пульсовой волны от центральных, эластических артерий к меньшим, более резистентным артериям мышечного типа, ее амплитуда увеличивается. Известно, что разница между плечевым и центральным АД может составлять более 30 мм рт.ст. По мере нарастания жесткости сосудистой стенки с возрастом разница между плечевым и центральным давлением уменьшается. У взрослых пациентов с выраженными атеросклеротическими изменениями и артериальной гипертензией в ряде случаев уровень центрального систолического давления становится выше, чем на периферии, что обусловлено значительным увеличением амплитуды отраженной волны. Установлено, что центральное АД и его деформирующая нагрузка на сердце в большей степени, чем периферическое АД, отражает нагрузку на левый желудочек. Повышение центрального систолического АД напрямую ассоциировано с гипертрофией сосудистой стенки и развитием атеросклероза сонных артерий [9]. Продemonстрировано, что систолическое, диастолическое, пульсовое давление в аорте, а также индекс аугментации – важные факторы риска развития церебро- и сердечно-сосудистых осложнений [18]. Средние значения центрального систолического давления у девочек с 8 лет до 21 года увеличиваются с $91,21 \pm 7,52$ до $109,11 \pm 8,58$ мм рт.ст., а у мальчиков с $90,0 \pm 5,76$ до $110,5 \pm 9,57$ мм рт.ст. Значения 95-го перцентиля центрального систолического дав-

ления в возрасте 17–21 год для девочек составляет 122 мм рт.ст., для мальчиков — 129 мм рт.ст. [24].

По данным популяционных исследований, проведенных в Бразилии, на основании обследования 1038 детей и подростков в возрасте от 5 до 21 года были установлены процентильные значения для центрального (аортального) систолического АД и индекса аугментации. Показано, что 95-й процентиль систолического АД у девочек увеличивается с 5 до 21 года от 95,0 мм рт.ст. до 113 мм рт.ст., у мальчиков — от 97,7 до 116,9 мм рт.ст. Эти показатели были ниже, чем в немецкой популяции [22]. Оценка центрального АД у студентов по данным одномоментного определения параметров центральной и периферической гемодинамики при использовании осциллометрического метода позволила установить, что факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируются с нарушением жесткости магистральных артерий в виде повышения центрального систолического АД и скорости распространения пульсовой волны [7].

Повышение жесткости (ригидности) магистральных артерий рассматривается как важный аспект патогенеза артериальной гипертензии, начиная с подросткового возраста [17, 26]. Анализ параметров ригидности сосудов на основании одномоментного определения с использованием осциллометрического устройства (Vicorder®) у детей с артериальной гипертензией показал, что у детей с гипертензией «белого халата» центральное систолическое АД было в пределах нормы, в то же время при выраженной артериальной гипертензии (стабильная форма) повышение центрального АД было отмечено в 82,3% случаев. Установлена достоверная корреляция между центральным АД и гипертрофией миокарда левого желудочка (по показателю индекса массы миокарда левого желудочка) [27]. Аналогичные результаты получены в исследовании L. Obrzycki и соавт. [28]. Установлено, что повышение показателя центрального АД (одномоментное определение) выявляется уже в группе детей с предгипертензией, но максимальное повышение этого параметра характерно для подростков со стабильной артериальной гипертензией. Повышение индекса массы миокарда левого желудочка выявляется в группах детей с предгипертензией, гипертензией и выраженной гипертензией. Повышение центрального систолического давления служит независимым предиктором гипертрофии миокарда. Продemonстрировано, что подростки с ожирением и артериальной гипертензией имеют достоверно более высокие значения центрального систолического и диастолического давления, скорости распространения пульсовой волны, что коррелирует с увеличением массы миокарда левого желудочка [29]. В исследовании параметров ригидности сосудистой стенки в группах подростков с артериальной гипертензией и с нор-

мальным АД было показано, что повышение центрального систолического и пульсового давления при артериальной гипертензии не зависит от наличия сопутствующей дислипидемии [30].

Мы не нашли работ с оценкой параметров центрального АД и жесткости сосудистой стенки на фоне суточного мониторирования АД у детей. В нашем исследовании у подростков с артериальной гипертензией выявлены достоверно более высокие значения центрального систолического давления по сравнению с таковым в группе с нормальным АД как в дневные и ночные часы, так и в среднем за сутки. При этом центральное систолическое давление не превышало 95-го перцентиля распределения этого признака для соответствующего пола и возраста [22, 24].

Скорость распространения пульсовой волны, считающаяся наиболее информативным маркером повышенной жесткости артериальной стенки, оказалась достаточно высокой у детей как с повышенным, так и с нормальным АД. Установлены достоверно более высокие значения этого параметра в целом за сутки, а также в дневные и ночные часы в группе с артериальной гипертензией по сравнению с группой с нормальным АД. При анализе суточной динамики данного показателя обращает внимание его значительное снижение в ночные часы по сравнению с дневными. По параметрам времени распространения отраженной пульсовой волны, индексу аугментации, характеризующим увеличение давления в аорте за счет отраженных волн, различий не выявлено. Время распространения отраженной пульсовой волны было значительно меньше ночью по сравнению с дневным периодом. Возможно, это связано как с большей активностью в дневные часы, так и с изменением положения тела с горизонтального на вертикальное. Группа детей с артериальной гипертензией была немногочисленна и представлена 13 подростками, у 10 из которых была выявлена лабильная форма артериальной гипертензии, и лишь у 3 — стабильная форма, что не позволило нам провести анализ показателей жесткости сосудистой стенки в зависимости от тяжести артериальной гипертензии. Мы планируем осуществить данный анализ в дальнейшем по мере увеличения числа обследованных со стабильной артериальной гипертензией.

Корреляции различались в группах в зависимости от исходного значения АД. Так, в группе с артериальной гипертензией скорость распространения пульсовой волны в аорте коррелировала только со значениями диастолического суточного и дневного давления. В то же время у пациентов с нормальным АД скорость распространения пульсовой волны коррелировала с систолическим и пульсовым АД. Индекс аугментации в группе подростков с артериальной гипертензией коррелировал с диастолическим давлением, в отличие от группы с нормальным АД, в которой подобная корреляция не выявлена.

Заключение

Таким образом, определение показателей жесткости магистральных сосудов на фоне суточного мониторирования АД позволяет неинвазивно проводить раннюю диагностику атеросклероза, сопоставляя эти изменения с уровнем АД. Для подростков с артериальной гипертензией по сравнению со сверстниками с нормальным АД и функциональной сердечно-сосудистой патологией, ассоцииро-

ванной с вегетативной дисфункцией, характерны более выраженные изменения жесткости сосудистой стенки в виде увеличения максимальной скорости распространения пульсовой волны и скорости нарастания АД в плечевой артерии, более высоких значений центрального систолического и пульсового давления. Отсутствие изменений индекса аугментации и времени распространения пульсовой волны, вероятно, отражает компенсаторные возможности организма в подростковом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в XXI веке: Достижения, проблемы, перспективы. 2-е изд., доп. перераб. М.: Бионика Медиа, 2015; 364. [Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V. Achievements, challenges, and prospects. Moscow: Bionika Media, 2015; 364. (in Russ.)]
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.Е. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019; 16(1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.E. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension 2019; 16(1): 6–31. (in Russ.)] DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151
5. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
6. Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е., Корнева В.А., Кузнецова Т.Я. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость. Системные гипертензии 2013; 10(2): 46–52. [Druzhilov M.A., Otмахov V.V., Beteleva Ju.E., Korneva T.A., Kuznetsova T.Y. Subclinical vascular damage in normotensive patients with abdominal obesity: focus on arterial stiffness. Sistemnye gipertenzii 2013; 10(2): 46–52 (in Russ.)]
7. Евсеева М.Е., Еремин М.В., Ростовцева М.В., Сергеева О.В. Центральное аортальное давление и факторы сердечно-сосудистого риска у студентов в аспекте оптимизации диспансеризации молодежи Российский кардиологический журнал 2015, 6(122): 68–74. [Evseyeva M.E., Eryomin M.V., Rostovtseva M.V., Sergeeva O.V. Central aortic pressure and cardiovascular risk factors assessment in students as a part of the youth screening improvement Russ J Cardiol 2015; 6(122): 68–74. (in Russ.)] DOI: org/10.15829/1560-4071-2015-06-68-74
8. Savant J.D., Furth S.L., Meyers K.E. Arterial Stiffness in Children: Pediatric Measurement and Considerations. Pulse (Basel) 2014; 2(1–4): 69–80. DOI: 10.1159/000374095.
9. Кобалава Ж.Д., Беленков Ю.Н., Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Метаболический синдром как результат образа жизни. М.: Медицинское информационное агентство, 2015; 240. [Kobalava Zh.D., Belenkov Ju.N., Dzherieva I.S., Rapoport S.I., Volkova N.I. Metabolic syndrome as a result of lifestyle. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2015; 240. (in Russ.)]
10. Панченкова Л.А., Хамидов Х.А., Шелковникова М.А., Юркова Т.Е., Рассудова Н.В., Устинова М.Р., и др. Суточное мониторирование артериальной ригидности у коморбидных больных с сердечно-сосудистой патологией. Казанский медицинский журнал 2016; 1: 5–10. [Panchenkova L.A., Khamidova Kh.A., Shelkovnikova M.O., Yurkova T.E., Rassudova N.V., Ustinova M.R. et al. 24-hour arterial stiffness monitoring in comorbid patients with cardiovascular pathology. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2016; 1: 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-5
11. Nilsson P. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? Medicographia 2015; 37: 454–460 DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006
12. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995; 26(1): 2–9. DOI: 10.1161/01.HYP.26.1.2
13. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. J Hypertens 2012; 30 (Suppl 1): S3–S8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328353e501
14. Laurent S., Marais L., Boutouyrie P. The Noninvasive assessment of vascular aging. Can J Cardiol 2016; 32(5): 669–79. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.039 4]
15. Urbina E.M., Dolan L.M., McCoy C.E., Houry P.R., Daniels S.R., Kimball T.R. Relationship between elevated arterial stiffness and increased left ventricular mass in adolescents and young adults. Pediatrics 2011; 158(5): 715–721. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.12.020
16. Urbina E.M. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension Pediatr Nephrol 2016; 31(7): 1061–1070. DOI: 10.1007/s00467-015-3188-1
17. Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Бойцов С.А. Роль показателей доклинического поражения артериальной стенки в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиология 2012; 4(12): 53–59. [Urazalina S.Zh., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., Boytsov S.A. The contribution of parameters of subclinical artery wall damage in the evaluation of cardiovascular risk. Kardiologiya 2012; 4(12): 53–59. (In Russ.)]
18. Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? Атмосфера. Новости Кардиологии 2016; 3: 2–10. [Karpov Yu.A. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? Atmosfera. Novosti Kardiologii 2016; 3: 2–10. (In Russ.)]
19. Недогода С.В. Эластичность крупных сосудов — новая мишень фармакотерапии. М.: Медиа Медика, 2008; 288. [Nedogoda S.V. The elasticity of major blood vessels — a new target target of pharmacotherapy. Moscow: Media Medika, 2008; 288. (In Russ.)]

20. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные артериальные гипертензии 2020; 17(2): 7–35. [Alexandrov A.A., Kislyak O.A., Leontieva I.V. Clinical recommendations Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Sistemnye arterial'nye gipertenzii (Systemic arterial hypertension) 2020; 17(2): 7–35. (In Russ.)] DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
21. Müller J., Oberhoffer R., Barta C., Hulpke-Wette M., Hager A. Oscillometric Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity Estimated With the Vicorder Device. J Clin Hypertens 2013; 15(3): 176–179. DOI: 10.1111/jch.12045
22. Díaz A., Zócalo Y., Bia D., Fischer E. Reference Intervals of Central Aortic Blood Pressure and Augmentation Index Assessed with an Oscillometric Device in Healthy Children, Adolescents, and Young Adults from Argentina. Int J Hypertens 2018; 2018: 1469651. DOI: org/10.1155/2018/1469651
23. Thurn D., Doyon A., Sözeri B., Bayazit A.K., Canpolat N., Duzova A. et al. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. Am J Hypertens 2015; 28(12): 1480–1488. DOI: 10.1093/ajh/hpv048.
24. Elmenhorst J., Hulpke-Wette M., Barta C., Dalla Pozza R., Springer S., Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. Atherosclerosis 2015; 238(1): 9–16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.005.
25. Stoner L., Kucharska-Newton A., Meyer M.L. Cardiometabolic Health and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Children: A Systematic Review and Meta-Regression. J Pediatr 2020; 218: 98–105.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.065
26. Li E., Hasele E., Chowienzyk P., Sinha M. Haemodynamics of Hypertension in Children. Curr Hypertens Rep 2020; 22: 60. DOI: 10.1007/s11906-020-01044-2
27. Litwin M., Feber J., Ruzicka R. Vascular Aging: Lessons From Pediatric Hypertension. Canad J Cardiol 2016; 32(5): 642–649. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.064
28. Obrycki Ł., Feber J., Dereziński T., Lewandowska W., Kula-ga Z., Litwin M. Hemodynamic Patterns and Target Organ Damage in Adolescents With Ambulatory Prehypertension Hypertens 2020; 75(3): 826–834. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14149
29. Wójtowicz J., Lempicka A., Łuczyński W., Szczepański A., Zomerfeld K., Semeran B., Bossowski A. Central aortic pressure, arterial stiffness and echocardiographic parameters of children with overweight/obesity and arterial hypertension Adv Clin Exp Med 2017; 26(9): 1399–1404. DOI: 10.17219/acem/65485
30. Garcia-Espinosa V., Curcio S., Marotta M., Castro J.M., Arana M., Peluso G. et al. Changes in central aortic pressure levels, wave components and determinants associated with high peripheral blood pressure states in childhood: analysis of hypertensive phenotype. Pediatr Cardiol 2016; 37(7): 1340–50. DOI: org/10.1007/s00246-016-1440-5

Поступила: 28.01.21

Received on: 2021.01.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей

С.А. Чеснокова, А.А. Вялкова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Pathogenetic markers of diagnostics and prediction of chronic kidney disease in children

S.A. Chesnokova, A.A. Vyalkova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

В статье представлены собственные результаты научных исследований по клинико-параклинической характеристике различных стадий хронической болезни почек у детей. Определены патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек в детском возрасте с оценкой комплекса маркеров дисфункции эндотелия. Доказано диагностическое и прогностическое значение постадийного нарастания артериальной гипертензии, экскреции с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов и факторов роста при одновременном снижении экскреции с мочой противовоспалительных цитокинов, увеличении уровня микроальбуминурии, нарушений уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики. Разработан алгоритм диагностики хронической болезни почек в детском возрасте с учетом патогенетических факторов с оценкой комплекса клинико-параклинических, структурных, функциональных показателей, гемодинамических изменений почек в сочетании с параметрами функции эндотелия и цитокинового статуса.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Чеснокова С.А., Вялкова А.А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 62–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

The authors present their own results of scientific research on the clinical and paraclinical characteristics of various stages of chronic kidney disease in children. They determine pathogenetic markers for the diagnosis and prognosis of chronic kidney disease in childhood with the assessment of the set of endothelial dysfunction markers. The authors proved diagnostic and prognostic value of a stepwise increase in arterial hypertension, urinary excretion of prosclerotic, pro-inflammatory cytokines and growth factors with a simultaneous decrease in urinary excretion of anti-inflammatory cytokines, an increase in the level of microalbuminuria, disturbances of urodynamics and intrarenal hemodynamics.

The authors developed an algorithm for the diagnosis of chronic kidney disease in childhood, taking into account pathogenetic factors with an assessment of the complex of clinical and paraclinical, structural, functional parameters, hemodynamic changes in the kidneys in combination with the parameters of endothelial function and cytokine status.

Key words: children, chronic kidney disease, endothelial dysfunction.

For citation: Chesnokova S.A., Vyalkova A.A. Pathogenetic markers of diagnostics and prediction of chronic kidney disease in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): ...62–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

Хроническая болезнь почек — это исход хронических прогрессирующих заболеваний почек, характеризующийся необратимыми структурно-морфологическими и функциональными нарушениями почек, персистирующими в течение 3 мес и более вне зависимости от нозологического диагноза, с наличием клинико-параклинических маркеров структурно-функционального повреждения почек [1–4]. Медико-социальная значимость проблемы хронических болезней почек обусловлена увеличением их частоты, инвалидизирующим характером, широкой распространенностью в детском

возрасте нередко с риском развития жизнеугрожающих состояний [1, 2]. Заболеваемость нефропатиями у детей младше 14 лет в последние 10 лет увеличилась в 1,6 раза, у подростков — в 2 раза [2]. Актуальность проблемы обусловлена также быстрым увеличением числа пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Нерешенными остаются проблемы поздней диагностики заболеваний, отсутствия согласованности действий между врачами разных специальностей (педиатров, нефрологов, урологов, эндокринологов, ревматологов и др.). Вследствие этого пациенты направляются к нефрологу на поздних стадиях хронической болезни почек, в связи с чем возможности нефропротективной терапии используются нерационально [3–7].

Применяемые в педиатрии методы диагностики повреждения почек малоинформативны для оценки ранних стадий структурно-функционального поражения органа [6–9]. До настоящего времени не разработаны клинико-параклинические маркеры и критерии прогнозирования течения хронических

© Чеснокова С.А., Вялкова А.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Чеснокова Светлана Александровна — асс. кафедры факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0807-6133

e-mail: d.s.a.dk@mail.ru

Вялкова Альбина Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6608-7888

460000 Оренбург, ул. Советская, д. 6

заболеваний почек, в связи с чем затруднительна диагностика ранних стадий болезни у детей [6]. Остается нерешенной медико-социальная проблема раннего выявления и замедления прогрессирования заболеваний почек разной этиологии с отдалением формирования хронической болезни почек, снижением риска развития осложнений, обусловленных дисфункцией почек [7, 10, 11].

Цель исследования: определить патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 3500 историй болезни детей с хроническими заболеваниями почек с оценкой результатов комплексного клиничко-параклинического обследования 120 пациентов на различных стадиях хронической болезни почек. Возраст детей — от 1 года до 17 лет; проспективное наблюдение осуществляли в течение 3 лет. В 1-ю группу вошли 90 детей, в том числе в подгруппу 1А вошли пациенты с хронической болезнью почек I стадии ($n=40$); в 1Б подгруппу — пациенты с хронической болезнью почек II стадии ($n=34$); в подгруппу 1В — пациенты с хронической болезнью почек III–IV стадии ($n=16$). Во 2-ю группу включили пациентов с хроническими заболеваниями почек без признаков хронической болезни почек ($n=30$). Контрольная группа включала 30 условно здоровых детей.

В работе выполнен комплекс клиничко-анамнестических, лабораторных, инструментальных, функциональных и специальных исследований с количественным определением показателей дисфункции эндотелия — эндотелина-1, гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, цистатина С, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; про-склеротических факторов роста — тромбоцитарного фактора роста — АА, трансформирующего фактора роста β_1 , фактора некроза опухоли α ; определение суточной экскреции цитокинов, в том числе провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительного ИЛ-10 методом ELISA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью электронных таблиц Excel, программы Statistica 6.0, включающей все основные виды системного анализа и позволяющей отбирать и анализировать требуемое количество переменных. Для проведения корреляционного, факторного анализов, построения регрессионных моделей и прогноза методом Брандона с выделением базовых параметров использована программа koregmnk.exe под Windows (32-битовая адресация).

Анализ полученных данных произведен путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа,

коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы параметрический метод и непараметрический ранговый метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Спирмену с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценена по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл: $r<0,1$ — связь отсутствует; $0,1<r<0,3$ — слабая связь; $0,3<r<0,7$ — умеренная связь; $0,7<r<1,0$ — сильная связь.

Для вычисления информативности признака определен диагностический коэффициент.

Результаты

Анализ этиологической структуры и факторов риска развития хронической болезни почек у детей показал, что среди пациентов 1-й группы преобладают (80%) тубуло-интерстициальные болезни почек, ассоциированные с врожденными пороками развития органов мочевой системы, рефлюкс-уропатией, уролитиазом, чаще (98%) осложненные ренальной инфекцией (рис. 1, 2). У 8,9% детей хроническая болезнь почек сформировалась как исход гломерулоспатий; у 6,7% хроническая болезнь почек развилась на фоне врожденных нефро- и тубулопатий (поликистоз, гипоплазия почек, почечный канальцевый ацидоз и др.); у 4,4% — как исход гемолитико-уремического синдрома. Среди детей с хронической болезнью почек преобладали ранние стадии заболевания: I–II стадия у 74,3%, III и IV стадии — у 25,7% ($p<0,05$).

Как показал анализ, длительность хронического заболевания почек до выявления признаков хронической болезни почек у 84,3% пациентов не превышала 4 лет; у 13,7% детей составила 5–7 лет, у остальных — более 8 лет. Это свидетельствует о быстрых темпах прогрессирования болезни.

Установлены иницирующие факторы риска развития патологии почек и факторы прогрессирования. К факторам инициации поражения почек относятся внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития органов мочевой системы, интратенальный рефлюкс, метаболические нарушения (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия нарушение обмена щавелевой и мочевой кислот), ренальная инфекция, нарушения внутривисочечной гемодинамики, токсическое действие лекарственных препаратов. Факторы прогрессирования хронических заболеваний почек: системная артериальная гипертензия; гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации; нарушения микроциркуляции и дисфункция эндотелия; появление или увеличение уровня протеинурии.

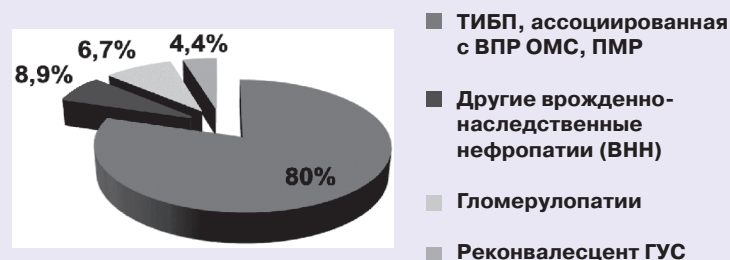


Рис. 1. Характеристика хронической болезни почек у детей Оренбургской области ($n=120$).

ТИБП — тубуло-интерстициальная болезнь почек; ВПР ОМС — врожденные пороки развития органов мочевой системы; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ВНН — врожденно-наследственные нефропатии; ГУС — гемолитико-уремический синдром.

Fig. 1. Characteristics of chronic kidney disease in children of the Orenburg region ($n=120$).

ТИБП с исходом в ХБП при:

- ВПР ОМС в сочетании с ПМР, осложненных Хр.ПН
- ПМР, осложненном ЗР
- Уролитизе, осложненном ХрПН

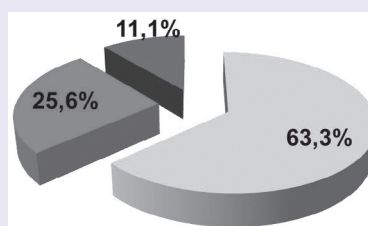


Рис. 2. Структура тубуло-интерстициальной болезни почек с исходом в хроническую болезнь почек у детей Оренбургской области ($n=120$).

ТИБП — тубуло-интерстициальная болезнь почек; ХБП — хроническая болезнь почек; ВПР ОМС — врожденные пороки развития органов мочевой системы; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ХрПН — хронический пиелонефрит; РН — рефлюкс-нефропатия.

Fig. 2. Structure of tubulo-interstitial kidney disease with outcome in chronic kidney disease in children of the Orenburg region ($n=120$).

По данным суточного мониторинга артериального давления артериальная гипертензия была выявлена у 52,1% пациентов на I стадии хронической болезни почек, у 100% детей ($p<0,05$) — на III–IV стадии, что подтверждает патогенетическую роль артериальной гипертензии в прогрессировании хронической болезни почек. Доказано, что ангиотензин-II является мощнейшим вазоконстриктором, вызывает внутрипочечную гипертензию и ишемию почки с развитием нефросклероза, индуцирует синтез трансформирующего фактора роста β , тромбоцитарного фактора роста, остеопонтина клетками канальцев, что приводит к прогрессированию интерстициального фиброза [10].

Установлено, что по мере прогрессирования нефросклероза у детей снижается частота рецидивов ренальной инфекции со 100 до 67,8% ($p<0,05$).

При сравнительном анализе показателей функционального состояния почек на различных стадиях хронической болезни почек нами доказано прогрессирующее нарастание темпов снижения скорости клубочковой фильтрации до 5,9–6,2 мл/мин/год через 4–5 лет от дебюта болезни. При этом на I субклинической стадии скорость клубочковой фильтрации нарушена у 85% пациентов, у 7,7% выявлена гиперфильтрация. Темпы снижения скорости клубоч-

ковой фильтрации у детей с хронической болезнью почек ассоциируют с нарастанием частоты развития артериальной гипертензии ($r=-0,94$), что подтверждает их клиническую значимость как критериев субклинической стадии хронической болезни почек.

У 100% пациентов с начальными (I–II) стадиями хронической болезни почек выявлено сочетанное нарушение скорости клубочковой фильтрации и тубулярных функций почек: снижение экскреции титруемых кислот, аммиака, уровня канальцевой реабсорбции, нарушение концентрационной функции по показателю относительной плотности мочи. При прогрессировании хронической болезни почек установлены прямые корреляции показателей канальцевых дисфункций с уровнем скорости клубочковой фильтрации ($r=0,252$; $p<0,05$), суточной протеинурией ($r=0,652$; $p<0,05$), уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,333$; $p<0,05$).

Доказано, что параметры внутрисочечной гемодинамики уже на начальной I стадии хронической болезни почек достоверно ниже, чем у детей 2-й и контрольной групп ($p<0,05$), и это подтверждает диагностическую информативность показателей внутрисочечной гемодинамики как критериев оценки субклинической стадии хронической болезни почек у детей (рис. 3).

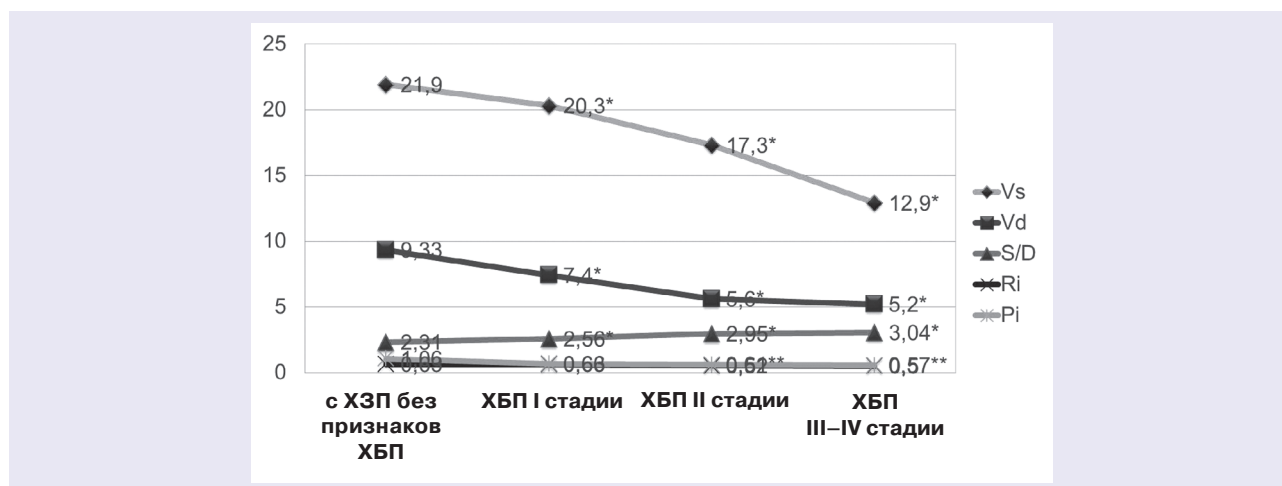


Рис. 3. Показатели внутрипочечной гемодинамики у детей с хронической болезнью почек.

ХБП – хроническая болезнь почек; Vs – систолическая скорость кровотока; Vd – диастолическая скорость кровотока; S/D – систолидиастолическое отношение; Ri – индекс резистентности; Pi – пульсационный индекс.

Fig. 3. Intrarenal hemodynamic parameters in children with chronic kidney disease.

По мере прогрессирования хронической болезни почек внутрипочечная гемодинамика характеризуется достоверно более выраженными нарушениями параметров цветового доплеровского картирования, свидетельствующих о турбулентности кровотока, асимметрии гемодинамических показателей, локации редких, истонченных и деформированных сосудов, диффузном обеднении васкуляризации ($p < 0,05$). У 100% пациентов с хронической болезнью почек выявлены сочетанное постатийное снижение показателей почечного кровотока (средней скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, показателя вклада в общее накопление) и изменение структурных показателей почек в виде уменьшения размеров, снижения количества функционирующей паренхимы, неровности контуров органа, наличия очаговых или диффузных проявлений нефросклероза (по данным нефросцинтиграфии).

Нами установлены достоверные различия уровня альбумина в моче у 100% детей с хронической болезнью почек по сравнению с таковым у пациентов с хроническими заболеваниями почек без признаков хронической болезни почек с экскрецией альбумина более 25 мг/л ($p < 0,05$). При этом на I стадии у 60% детей с хронической болезнью почек выявлялась микроальбуминурия, подтверждая ее роль как одного из высокочувствительных маркеров прогностически неблагоприятного поражения почек.

Современная концепция развития и прогрессирования хронической болезни почек требует научного клиничко-патогенетического обоснования значения дисфункции эндотелия как возможного прогностического патогенетического фактора развития нефросклероза [9, 11–15]. Комплексная оценка клиничко-параклинических, структурно-функциональных показателей почек и их взаимосвязи с состоянием функ-

ции эндотелия у детей на различных стадиях хронической болезни почек позволила не только установить клиническое значение этих факторов, но и разработать критерии диагностики субклинических начальных стадий хронической болезни почек [16].

При определении функционального состояния эндотелия у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек нами впервые выявлены нарушения вазомоторной, пролиферативной и провоспалительной функций эндотелия у пациентов на субклинической стадии хронической болезни почек в виде повышения сывороточной концентрации вазоконстриктора эндотелина-1, главного ингибитора фибринолиза ингибитора активации плазминогена I-го типа, асимметричного диметиларгинина, сывороточного гомоцистеина, цистатина С, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (рис. 4–6). Доказано, что при прогрессировании хронической болезни почек отмечается постатийное увеличение дисфункции эндотелия ($p < 0,05$). Впервые выявлены достоверные различия показателей дисфункции эндотелия при различных стадиях хронической болезни почек: максимально выраженные на III–IV стадии и коррелирующие со структурными изменениями почек и стадийным снижением параметров функции почек, что подтверждает их диагностическую информативность.

При оценке цитокинового профиля у детей с хронической болезнью почек нами выявлен системный и локальный иммунный дисбаланс: повышение просклеротических, профиброгенных факторов роста – трансформирующего фактора роста β , фактора некроза опухоли α , тромбоцитарного фактора роста AA; нарастание провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1; снижение противовоспалительного ИЛ-10. При прогрессировании хронической болезни почек происходило постатийное увеличение

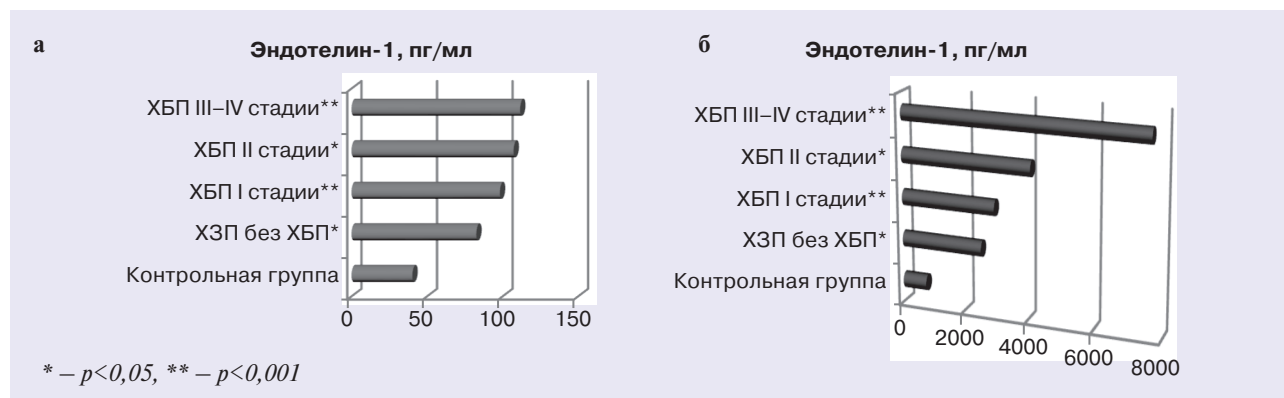


Рис. 4. Уровень эндотелина-1 (а) и гомоцистеина (б) в сыворотке крови у обследованных детей.

ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 4. Endothelin-1 (a) and homocysteine (b) level in blood serum in the examined children.

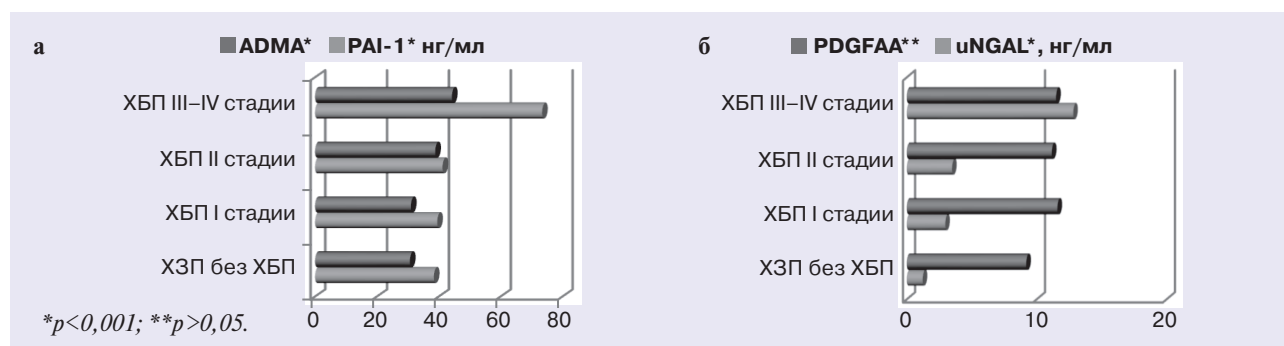


Рис. 5. Уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA, а), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA, б), ингибитора активации плазминогена 1-го типа (PAI-1, а) в крови и мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL, б) в моче у обследованных детей.

Fig. 5. The level of asymmetric dimethylarginine (ADMA, a), platelet growth factor (PDGF-AA, б), plasminogen activation inhibitor type 1 (PAI-1, a) in the blood and urinary lipocalin associated with nephrophil gelatinase (uNGAL, б) in urine in the examined children.

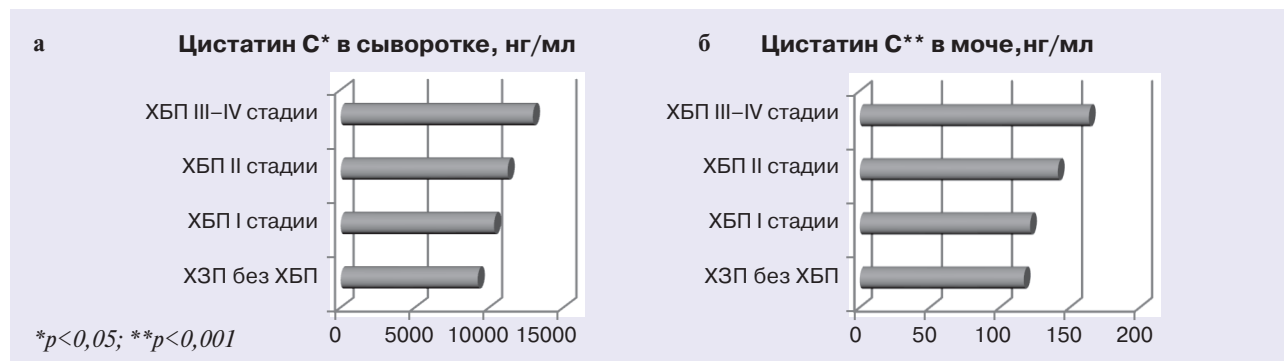


Рис. 6. Уровень цистатина С в сыворотке крови (а) и моче (б) у обследованных детей.

Fig. 6. The level of cystatin C in blood serum (a) and urine (б) in the examined children.

экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста с одновременным постадийным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Показано, что формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей происходит при воздействии комплекса патогенетических факторов: нарушения уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики, постадийного нарастания артериаль-

ной гипертензии и дисфункции эндотелия. У больных детей нами выявлено повышение концентрации показателей эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина, цистатина С в крови; мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, цистатина С в моче в сочетании с усилением экскреции просклеротических, провоспалительных цитокинов и факторов роста (тромбоцитар-

ного фактора роста АА в крови, трансформирующего фактора роста β , фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8 в моче) при одновременном снижении экскреции противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10), увеличении уровня микроальбуминурии.

В результате факторного анализа выделены и определены критерии для формирования групп риска развития хронической болезни почек:

– врожденные пороки развития органов мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевой системы и их сочетания;

– артериальная гипертензия;
– нарушение гемодинамических показателей почек;
– дисфункция эндотелия и цитокиновый дисбаланс;
– ранний дебют патологического процесса в почках (до 3 лет);
– частые рецидивы ренальной инфекции и дебют пиелонефрита в грудном возрасте;
– внутриутробная гипоксия и задержка внутриутробного развития плода, недоношенность.

Нами разработан алгоритм диагностики ранних стадий хронической болезни почек у детей с про-

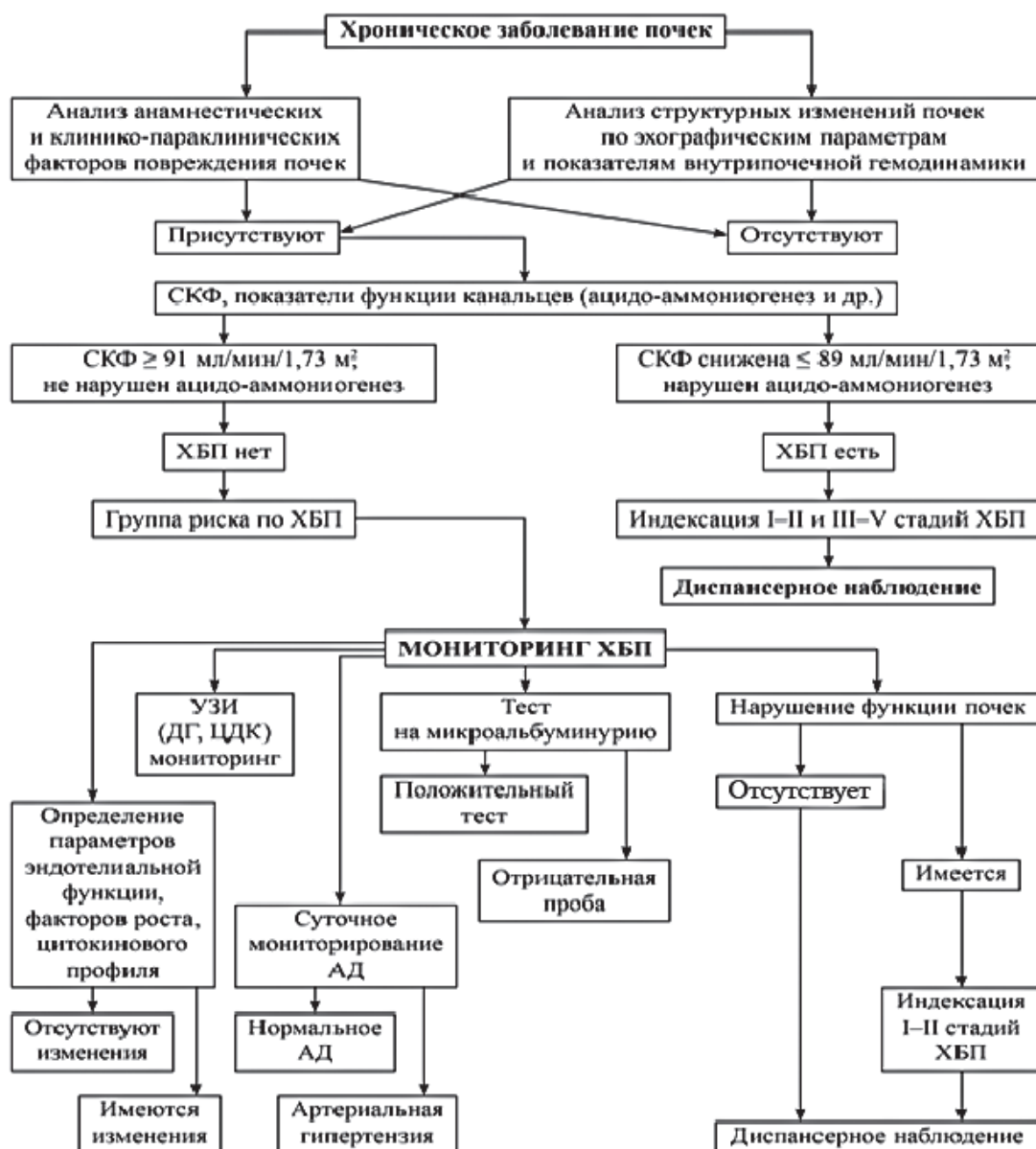


Рис. 7. Алгоритм диагностики хронической болезни почек у детей.

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УЗИ – ультразвуковое исследование; ДГ – доплерография; ЦДК – цветное доплеровское картирование; АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 7. Algorithm for the diagnosis of chronic kidney disease in children.

грессирующим течением хронического заболевания почек. В программу диагностического обследования рекомендовано включить оценку комплекса показателей структурно-функционального состояния почек и патогенетических факторов с оценкой внутривисцеральной гемодинамики, уродинамики в сочетании с показателями дисфункции эндотелия и цитокинового статуса (рис. 7).

Обсуждение и заключение

Формирование групп риска развития хронической болезни почек рекомендуется провести с учетом комплекса информативных показателей: наследственность, отягощенная по хроническим заболеваниям почек; медико-биологический анамнез; патология перинатального периода — гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода — недоношенность

в сочетании с патогенетическими факторами — наличием врожденных пороков развития органов мочевой системы и пузырно-мочеточникового рефлюкса с нарушением уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики, наличием артериальной гипертензии, микроальбуминурии, маркеров дисфункции эндотелия, цитокинового профиля.

Разработанный алгоритм ранней диагностики хронической болезни почек в детском возрасте с оценкой комплекса клиничко-параклинических, структурных, функциональных показателей и гемодинамических изменений почек в сочетании с параметрами функции эндотелия и цитокинового статуса рекомендовано использовать для индивидуальной профилактики хронической болезни почек врачами специализированного нефрологического центра, а также педиатрами и нефрологами первичного звена здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство, 2011; 460. [Iglatova M.S. Pediatric nephrology. A guide for doctors. Moscow: Medical information agency, 2011; 460. (In Russ.)]
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Левша, 2008; 600. [Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical nephrology of childhood. A guide for doctors. St. Petersburg: Levsha, 2008; 600. (In Russ.)]
3. Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. Практическая медицина 2013; 6: 72–77. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Gordienko L.M., Meshcheryakova A.I., Egorochkina M.S., Savelyeva E.V. Issues of diagnosis of chronic kidney disease in children. Prakticheskaja meditsina 2013; 6: 72–77. (In Russ.)]
4. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии. Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург, 2010; 63–75. [Vyalkova A.A. Chronic kidney disease in pediatric nephrology. Proceedings of the International School and the Scientific and Practical Conference on Pediatric Nephrology «Actual problems of pediatric nephrology». Orenburg, 2010; 63–75. (In Russ.)]
5. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек. Оренбургский медицинский вестник 2015; 3(2): 42–51. [Vyalkova A.A. Chronic kidney disease. Orenburgskii meditsinskii vestnik 2015; 3(2): 42–51. (In Russ.)]
6. Вялкова А.А., Хрущева Н.А. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации пациентов с патологией почек. Оренбург: РИС-ОрГМУ, 2018; 212. [Vyalkova A.A., Khrushcheva N.A. Modern technologies for early diagnosis and rehabilitation of patients with kidney pathology. Orenburg: RIS-ORGMU, 2018; 212. (In Russ.)]
7. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. Нефрология 2019; 2(5): 29–46 [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. Nefrologija 2019; 23(5): 29–46. (In Russ.)]
8. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В., Плиева О.К., Козловская Л.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции. Терапевтический архив 2005; 77(6): 92–96. [Bobkova I.N., Chebotareva N.V., Rameev V.V., Plieva O.K., Kozlovskaya L.V. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic glomerulonephritis. Modern possibilities of its correction. Terapevticheskii arkhiv 2005; 77(6): 92–96. (In Russ.)]
9. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. Российский педиатрический журнал 2012; 5: 23–26. [Komarova O.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Tsygin A.N., Kostyushina I.S. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2012; 5: 23–26. (In Russ.)]
10. Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л., Корсунский А.А. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Москва: Оверлей, 2017; 422. [Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L., Korsunsky A.A. Urinary Infection in Children: A Guide for Physicians. Moscow: Overlay, 2017; 422. (In Russ.)]
11. Морозов С.Л., Длин В.В. Инфекции мочевой системы: тактика ведения пациентов. Consilium Medicum. Педиатрия 2018; 2: 62–67. [Morozov S.L., Dlin V.V. Urinary tract infections: management of patients. Consilium Medicum. Pediatriya 2018; 2: 62–67. (In Russ.)]
12. Сивтцева Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 1:47–53. [Sivtseva E.M. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney disease in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 1 :47–53. (In Russ.)]
13. Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Факторы формирования и клинические особенности хронической болезни почек у детей Оренбургской области. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(4): 312–314. [Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Formation factors and clinical features of chronic kidney disease in children of the Orenburg region. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 312–314. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4
14. Марзиева Т.В., Сергеева Т.В., Смирнов А.Г., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей. Российский педиатрический журнал 2009; 2: 34–39.

[Margieva T.V., Sergeeva T.V., Smirnov A.G. Kucherenko A.G., Sergeeva T.V. Endothelial dysfunction in various forms of chronic glomerulonephritis in children. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2009; 2: 34–39. (In Russ.)]

15. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал 2015; 96(4): 659–665. [Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dys-

function as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. Kazanskii medicinskii zhurnal 2015; 96(4): 659–665. (In Russ.)]

16. Chesnokova S., Vyalkova A., Zorin I. Predictors of formation and progression of ckd in children. Abstracts of the 18th Congress of the International Paediatric Nephrology Association Venice (Italy), 17–21 October, 2019. Pediatric Nephrology 2019; 34: 2008

Поступила: 28.10.20

Received on: 2020.10.28

Исследование выполнено в рамках грантовой поддержки ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России – Университетский научный грант на 2019 г.: «Предикторы и персонализированная профилактика хронической болезни почек у детей» (соглашение № 2019 РХД/2019/04-02-2-Гр/М/1 от 14.01.2019 г.).

The study was carried out within the framework of the grant support of the FSBEI HE ORGMU of the Ministry of Health of Russia – University scientific grant for 2019: «Predictors and personalized prevention of chronic kidney disease in children» (agreement No. 2019 RKhD / 2019 / 04-02-2-Gr / M / 1 dated 14.01 .2019).

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.

Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом

Н.В. Шахова¹, Е.М. Камалтынова², Т.С. Кашинская¹, О.Ю. Белова³

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

³Краевое ГБУЗ «Детская городская больница №1», Барнаул, Россия

Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome

N.V. Shakhova¹, E.M. Kamaltynova², T.S. Kashinskaya¹, O.Yu. Belova³

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

³Children's City Hospital No.1, Barnaul, Russia

Цель исследования. Изучить предикторы формирования бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено когортное проспективное исследование с участием 61 ребенка 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Критерии включения: возраст 3–4 года; ≥ 3 эпизодов синдрома бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес; информированное добровольное согласие. На первом визите определяли уровни сывороточного периостина, специфических IgE к ингаляционным аллергенам, общего IgE и числа эозинофилов крови. Через 24 мес, во время второго визита, проводили диагностику бронхиальной астмы на основании критериев GINA (updated 2019). Изучение предикторов развития бронхиальной астмы проводили с помощью бинарного логистического регрессионного анализа.

Результаты. Через 24 мес от начала исследования у 29 (47%) детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом диагностирована бронхиальная астма. Не выявлено влияния уровня сывороточного периостина и общего IgE на риск развития бронхиальной астмы ($p=0,194$; $p=0,269$). Предикторами развития бронхиальной астмы по данным бинарной логистической регрессии служат отягощенный семейный аллергологический анамнез (отношение шансов – ОШ 3,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–12,74; $p=0,015$), наличие аллергического ринита (ОШ 4,94; 95% ДИ 1,37–7,80; $p=0,0001$), сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,36–1,13; $p=0,045$) и эозинофилия (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,23–4,83; $p=0,055$).
Заключение. Предикторами развития бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом служат отягощенный семейный аллергологический анамнез, наличие аллергического ринита, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, эозинофилия.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, предикторы, бронхообструктивный синдром, аллергический ринит, периостин.

Для цитирования: Шахова Н. В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С., Белова О.Ю. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 70–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76

Objective. To study predictors of bronchial asthma development in children of 3–4 years old with recurrent broncho-obstructive syndrome by 5–6 years of age.

Material and methods. The authors conducted a prospective cohort study in 2018–2020 with the participation of 61 children aged 3–4 years with recurrent broncho-obstructive syndrome. Inclusion criteria: age 3–4 years; ≥ 3 episodes of broncho-obstructive syndrome in the past 12 months; informed voluntary consent. At the first visit the scientists determined the levels of serum periostin, specific inhalation allergens IgE, total IgE and the number of eosinophils in the blood. In 24 months, at the second visit, bronchial asthma was diagnosed based on the GINA criteria (updated 2019). Binary logistic regression analysis was used to study the predictors of bronchial asthma development.

Results. In 24 months from the beginning of the study, bronchial asthma was diagnosed in 29 (47%) children with recurrent broncho-obstructive syndrome. The level of serum periostin and total IgE had no effect on the risk of developing bronchial asthma ($p=0,194$; $p=0,269$). According to binary logistic regression, the predictors of bronchial asthma development are burdened family allergic history (odds ratio – OR 3,81; 95% confidence interval – CI 1,14–12,74; $p=0,015$), allergic rhinitis (OR 4,94; 95% CI 1,37–7,80; $p=0,0001$), sensitization to the *Dermatophagoides pteronyssinus* (OR 1,80; 95% CI 1,36–1,13; $p=0,045$) and eosinophilia (OR 2,10; 95% CI 1,23–4,83; $p=0,055$).

Conclusion. A burdened family allergic history, the presence of allergic rhinitis, sensitization to the *Dermatophagoides pteronyssinus*, eosinophilia are the predictors of bronchial asthma development in children with recurrent broncho-obstructive syndrome by 5–6 years of age.

Key words: children, bronchial asthma, predictors, broncho-obstructive syndrome, allergic rhinitis, periostin.

For citation: Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Kashinskaya T.S., Belova O.Yu. Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 70–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76

Повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции широко распространены среди детей дошкольного возраста [1–3]. По данным литературы, распространенность рекуррентного бронхообструктивного синдрома среди детей первого года

жизни варьирует от 12 до 23%, среди детей дошкольного возраста в европейских странах составляет 12,35%, в странах Латинской Америки – 19,27% [4–8]. В большинстве случаев эпизоды синдрома бронхиальной обструкции исчезают к 6 годам жизни, однако



Рис. 1. Схема исследования.
БОС – бронхообструктивный синдром.
Fig. 1. The flow-chart of the study.

после периода ремиссии могут появиться вновь с последующим формированием в школьном возрасте или во взрослой жизни бронхиальной астмы [9, 10].

Приоритетным направлением в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста служит поиск клинических прогностических моделей и биомаркеров – предикторов формирования заболевания [11–15]. В качестве биомаркеров-предикторов рассматриваются оксид азота в выдыхаемом воздухе, общий и специфические IgE, эозинофилы крови [16, 17]. По данным Н.М. Anderson и соавт. [18], абсолютное количество эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсибилизация к ингаляционным аллергенам в 3 раза увеличивают риск развития бронхиальной астмы к 6 годам жизни, а уровень сывороточного пери-

остина более 150 нг/мл в первые 2 года жизни увеличивает риск формирования бронхиальной астмы к 6 годам жизни в 2 раза. Результаты опубликованных исследований диагностической ценности биомаркеров в крови в качестве предикторов формирования бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом противоречивы, а изучение сывороточного периостина в качестве предиктора бронхиальной астмы обнаружено нами лишь в одной публикации [18].

Цель исследования: изучить предикторы формирования бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено когортное проспективное исследование с участием 61 ребенка 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом (рис. 1).

Критерии включения: возраст 3–4 года; ≥ 3 эпизодов синдрома бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес; информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии не включения: любое острое и хроническое заболевание; отсутствие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Формирование выборки. В исследование включали детей в возрасте 3–4 лет с ≥ 3 эпизодами син-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Шахова Наталья Викторовна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, доц. кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7143-8259

e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Кашинская Татьяна Сергеевна – асс. кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8184-9230

656038 Алтайский край, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

Камалтынова Елена Михайловна – д.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2234-5355 e-mail: eleant21@yandex.ru

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Белова Ольга Юрьевна – пульмонолог Детского городской больницы №1 656015 Алтайский край, Барнаул, ул. Деповская, д. 17

дрома бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес Дети наблюдались у городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская больница №1». При формировании группы детей с синдромом бронхиальной обструкции использовали метод простой случайной выборки. В список вошли 135 детей с синдромом бронхиальной обструкции, из которых произведен случайный отбор 80 детей на основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере. Их родители/опекуны были приглашены принять участие в исследовании по телефону. 72 из 80 дали согласие. Во время первого визита после применения критериев исключения по результатам сбора анамнеза и физикального осмотра в окончательную когорту включен 61 ребенок, 17 не включили в связи с несоответствием критериям включения или наличием критериев исключения.

На первом визите врачи-исследователи собирали жалобы и анамнез, проводили физикальное обследование, осуществлялся забор образцов венозной крови для определения уровня периостина, специфических и общего IgE и количества эозинофилов крови. Через 24 мес, во время второго визита, проводилась диагностика бронхиальной астмы.

Терминология. *Рекуррентный бронхообструктивный синдром* диагностировался на основании зафиксированных в истории развития ребенка (форма 112/у) 3 эпизодов и более острого обструктивного бронхита за прошедшие 12 мес.

Определение аллергического ринита. Диагноз аллергический ринит, степень тяжести и течение заболевания устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [19].

Определение бронхиальной астмы. Диагноз бронхиальной астмы, степень тяжести и уровень контроля устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2019) [20].

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам. Сенсибилизацию к ингаляционным аллергенам фиксировали при наличии специфических IgE в крови $>0,35$ кЕ/л как минимум к одному ингаляционному аллергену.

Лабораторные исследования. Уровень периостина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) по протоколам Cloud — Clone Corp. (США). Определение уровня общего IgE в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 2000/XPI («Siemens», Германия). Определение уровня специфических IgE к ингаляционным аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни) про-

водили методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 («Phadia AB», «Thermo Fisher Scientific», Швеция) с использованием тест-систем этого же производителя. Абсолютное и относительное количество эозинофилов определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BC-5800.

Статистический анализ. Процедуры статистического анализа выполняли с помощью статистических пакетов SAS statistical software, версия 9.4 («SAS Institute Inc.», США) и Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия принимали нулевую гипотезу.

Проверку нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро—Уилка. В случае нормального распределения средние значения количественных признаков приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. В случае ненормального распределения значений указывали медиану (Me), первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили.

В целях сравнения количественных признаков с нормальным распределением для независимых выборок применяли t -критерий Стьюдента, для сравнения признаков с асимметричным распределением (результаты лабораторных исследований) — критерий Ван дер Вардена. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона.

Для изучения предикторов развития бронхиальной астмы применяли многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логистической регрессии. Для оценки логистической регрессионной модели применяли ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Результаты и обсуждение

В исследовании принял участие 61 ребенок: 38 (62%) мальчиков и 23 (38%) девочки. Демографическая характеристика, спектр сенсибилизации, показатели биомаркеров воспаления, частота сопутствующего аллергического ринита и отягощенного семейного аллергологического анамнеза приведены в табл. 1.

Через 24 мес от начала наблюдения у 29 (47%) детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом была диагностирована бронхиальная астма. Дети имели легкую или среднюю степень тяжести

заболевания, у большинства детей наблюдалось контролируемое течение бронхиальной астмы (табл. 2).

Сравнение биомаркеров воспаления и частоты сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой и без таковой. С целью изучения предикторов развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом проведено сравнение выявленных во время первого визита показателей биомаркеров воспаления, частоты сенсибилизации, аллергического ринита и отягощенного семейного аллергологического анамнеза у детей, которым через 24 мес диагностирована или не диагностирована бронхиальная астма (табл. 3).

Дети с рекуррентным бронхообструктивным синдромом, у которых через 24 мес наблюдения диагно-

Таблица 1. Характеристика детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом (n=61)

Основные характеристики	Значение
Возраст, годы	3,5±0,5
Пол (мальчики), абс. (%)	38 (62)
Сывороточный периостин, нг/мл	2,6 [1,6; 3,8]*
Эозинофилы крови, кл/мкл	320 [225; 550]*
Эозинофилы крови, %	4,3 [2,5; 7,9]*
Общий IgE, МЕ/мл	122 [40,5; 397,5]*
Сенсибилизация к ингаляционным	
• аллергенам, абс. (%)	20 (33)
• клещ <i>D. pteronyssinus</i>	7 (11)
• перхоть кошки	13 (21)
• перхоть собаки	7 (11)
• пыльца березы	9 (14)
• пыльца тимофеевки	6 (9)
• пыльца полыни	5 (8)
Аллергический ринит, абс. (%)	16 (26)
Отягощенный аллергологический анамнез, абс. (%)	17 (28)

Примечание. * – средние значения лабораторных данных представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей.

Таблица 3. Биомаркеры воспаления и частота сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой и без таковой

Показатель	Дети с БА (n=29)	Дети без БА (n=32)	p
Сывороточный периостин, нг/мл	3,0 [1,8; 4,0]	2,2 [1,5; 3,0]	0,194
Эозинофилы крови, кл/мкл	400 [200; 800]	300 [200; 300]	0,071
Эозинофилы крови, %	4,5 [3,0; 7,6]	4,0 [3,0; 4,6]	0,074
Общий IgE, МЕ/мл	150 [51; 625]	74 [38; 573]	0,269
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, абс. (%)	15 (51)	5 (15)	0,033
Аллергический ринит, абс. (%)	12 (41)	4 (12)	0,011
Отягощенный семейный аллергологический анамнез	12 (41)	5 (16)	0,026

Примечание. БА – бронхиальная астма.

стирована бронхиальная астма, имели более высокий уровень сывороточного периостина по сравнению с детьми, у которых бронхиальная астма не диагностирована, однако выявленные различия статистически незначимы (p=0,149). Установлено также статистически незначимое повышение абсолютного и относительного числа эозинофилов в крови, общего IgE у детей с бронхиальной астмой по сравнению с аналогичными показателями у детей без бронхиальной астмы. У детей с бронхиальной астмой чаще отмечалась сенсибилизация к ингаляционным аллергенам (51 и 15% соответственно), аллергический ринит (41 и 12%) и отягощенный семейный аллергологический анамнез (41 и 16% соответственно).

Логистический регрессионный анализ предикторов развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Для изучения предикторов развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом проведен бинарный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов изучались биомаркеры воспаления – уровень периостина, общего IgE и количество эозинофилов крови, сенсибили-

Таблица 2. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой (n=29)

Основные характеристики	Значения
Пол (мальчики), абс. (%)	19 (65)
Степень тяжести БА, абс. (%)	
• легкая*	14 (48)
• среднетяжелая	15 (52)
• тяжелая	0
Контроль БА**, абс. (%)	
• контролируемая	20 (69)
• неконтролируемая	9 (31)

Примечание. БА – бронхиальная астма. * – дети с интермиттирующим или персистирующим течением заболевания; ** – контроль над симптомами бронхиальной астмы оценивали с помощью критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017).

зация к ингаляционным аллергенам, к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, наличие аллергического ринита, отягощенный семейный аллергологический анамнез. В финальное уравнение логистической регрессии вошли лишь 4 предиктора (табл. 4).

Согласно стандартизованным коэффициентам наибольшее влияние на риск развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом оказывают аллергический ринит и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Менее выраженное влияние оказывают сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и эозинофилия. Конкордация для полученного уравнения составила 73,3%, т.е. в 73,3% случаев полученная прогностическая модель правильно классифицирует детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом, у которых сформируется либо не сформируется бронхиальная астма к 5–6 годам жизни. Коэффициента D-Зомера – 0,609. Вероятность развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом увеличивается в 4 раза при наличии отягощенного семейного аллергологического анамнеза (отношение шансов – ОШ 3,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–12,74) и наличии аллергического (ОШ 4,94; 95% ДИ 1,37–7,80), в 2 раза при наличии сенсibilизации к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,36–1,13) и эозинофилии (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,23–4,83).

Для полученного уравнения логистической регрессии проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) для полученной логистической модели составила 0,730 (рис. 2).

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования предикторами развития бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом служат эозинофилия, наличие аллергического ринита, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Не обнаружено ассоциа-

ции уровня сывороточного периостина и общего IgE у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом с риском развития бронхиальной астмы.

Опубликованные данные о влиянии сывороточного периостина в дошкольном возрасте на риск развития бронхиальной астмы противоречивы. По данным Н.М. Anderson и соавт. [17], при концентрации сывороточного периостина в первые 2 года жизни более 150 нг/мл шанс развития бронхиальной астмы к 6 годам жизни повышается в 2 раза. В то же время опубликованные в 2021 г. результаты проспективного когортного исследования свидетельствуют об отсутствии ассоциации между уровнем сывороточного периостина у детей

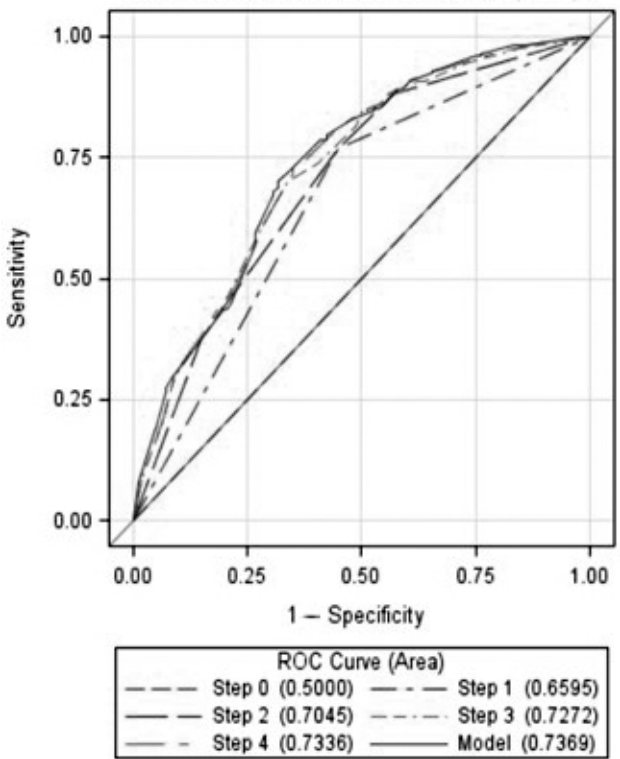


Рис. 2. ROC-анализ для логистической модели. Объяснения в тексте.

Fig. 2. ROC analysis for the logistic model.

Таблица 4. Основные параметры уравнения логистической регрессии

Table 4. The main parameters of the logistic regression model

Предиктор	К*	χ^2	сК**	% верного прогнозирования	p
Константа	—	—	—	—	0,001
Аллергический ринит	1,504	18,199	0,799	65,0	<0,0001
Отягощенный семейный анамнез	1,300	6,918	0,768	70,0	0,008
Эозинофилия	0,730	3,679	0,624	72,7	0,055
Сенсibilизация к <i>D. pteronyssinus</i>	0,603	3,391	0,777	73,3	0,045

Примечание. * – коэффициент; ** – стандартизованный коэффициент.

с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и риском развития бронхиальной астмы [18].

Полученные нами данные о повышении риска развития бронхиальной астмы при эозинофилии, отягощенном аллергологическом анамнезе, сенсibilизации к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и наличии аллергического ринита подтверждаются ранее опубликованными исследованиями. Н. Pite и соавт. [21], продемонстрировали повышение риска развития бронхиальной астмы в 10 и 11 раз при наличии аллергического ринита и атопии у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. По данным R. Barros de Sousa и соавт. [22], сенсibilизация к аллергенам у детей первых 2 лет жизни повышает риск персисти-

рования бронхообструктивного синдрома в 12 раз, а по данным С.С. Aranda и соавт. [23], отягощенный семейный аллергологический анамнез повышает риск персистирования бронхообструктивного синдрома в 3 раза.

Таким образом, предикторами развития бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом служат эозинофилия, аллергический ринит, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Не обнаружено ассоциации уровня сывороточного периостина и общего IgE у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом с риском развития бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Uphoff E.P., Bird P.K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A. et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res* 2017; 3(3): 00150–2016. DOI: 10.1183/23120541.00150-2016
2. Alvarez-Alvarez I., Niu H., Aguinaga-Ontoso I., Guillen-Grima F. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergo Immunopathol (Madr)* 2016; 44(5): 415–421. DOI: 0.1016/j.aller.2015.08.002.
3. Dawood F.S., Fry A.M., Goswami D., Sharmeen A., Nahar K., Anjali B.A. et al. Incidence and characteristics of early childhood wheezing, Dhaka, Bangladesh. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(6): 588–595. DOI: 10.1002/ppul.23343.
4. D'Elia C., Mallol J., Solé D. Prevalence of recurrent wheezing during the first year of life in Setúbal District, Portugal. *Allergo Immunopathol (Madr)* 2019; 47(2): 122–127. DOI: 10.1016/j.aller.2018.04.006.
5. Mallol J., Solé D., Aguirre V., Chong H., Rosario N, García-Marcos L., EISL Study Group. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: the results of two surveys administered 7 years apart. *J Asthma* 2018; 55(11): 1214–1222. DOI: 10.1080/02770903.2017.1403625.
6. Soh J.E., Kim K., Kwon J., Kim H.Y., Seo J., Kim H. et al. Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea. *BMJ Open* 2017; 7: e018010. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018010
7. Alvarez-Alvarez I., Niu H., Guillen-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46(3): 210–217. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.011.
8. Arshad S.H., Holloway J.W., Karmaus W., Zhang H., Ewart S., Mansfield L. et al. Cohort profile: the Isle Of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC). *Int J Epidemiol* 2018; 47(4): 1043–1044i. DOI: 10.1093/ije/dyy023
9. Burbank A.J., Szeffler S.J. Current and future management of the young child with early onset wheezing. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17:146–152. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000341
10. Luo G., Nkoy F.L., Stone B.L., Schmick D., Johnson M.D. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med Inform Decis Mak* 2015; 15: 99. DOI: 10.1186/s12911-0150224-9
11. Mikelladze T., Zhorzholiani L., Saginadze L., Arveladze G., Sulaberidze I. Asthma predictive index and nitric oxide prognostic value in young children with recurrent wheezing. *Georgian Med News* 2018; 280–281: 104–107
12. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(1): 7–15. [Pampura A.N. Development of pediatric allergology: problems and prospects. *Ross Vestn Perinatol Pediat (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2015; 60(1): 7–15. (in Russ.)]
13. Srisingh K., Weerakul J., Srijuntongsiri S., Ngoenmak T. Risk Factors of Recurrent Wheezing in Children Under 5 Years of Age. *J Med Assoc Thai* 2017; 100(2): 183–189
14. Hou W.P., Wang Y.J., Qiao L.H., Shen H.L. Clinical Significance of Fractional Exhaled Nitric Oxide Combined With in Vitro Allergen Test in Identifying Children at a High Risk of Asthma Among Those With Recurrent Wheezing. *Chin J Contemp Pediatr* 2017; 19(9): 979–982. [Article in Chinese]
15. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2017; 4(1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160
16. Rodríguez-Martínez C.E., Sossa-Briceño M.P., Castro-Rodríguez J.A. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy* 2017; 10: 83–98. DOI: 10.2147/JAA.S128319
17. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr., Arron J.R., Holweg C.T.J., Rajamanickam V., Gangnon R.E. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3): 790–796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033
18. Guvenir H., Buyuktiryaki B., Kulhas Celik I. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(1): 77–85. DOI: 10.1111/pai.13329.
19. Аллергический ринит. Клинические рекомендации [Интернет]. М., 2018. [Allergic rhinitis. Clinical recommendations. Moscow, 2018. (in Russ.)] Доступно по: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf Ссылка активна на 16.04.2021
20. Global Initiative for Asthma [updated 2018]. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>

21. *Pité H., Gaspar Á., Morais-Almeida M.* Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(3): 231–241. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3955
22. *de Sousa R.B., Medeiros D., Sarinho E., Rizzo J.Á., Silva A.R., Bianca A.C.* Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica* 2016; 50: 15. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050005100.
23. *Aranda C.S., Wandalsen G., Fonzar L., Bianca A.C., Mallol J., Solé D.* Risk factors for recurrent wheezing – International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(1): 3–8. DOI: 10.1016/j.al-ler.2015.05.011

Поступила: 03.06.20

Received on: 2020.03.06

Источник финансирования

Исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018).

Financing source

The study was funded with a grant from the Rector of the Altai State Medical University (Order «№ 88-ПК» dated February 12, 2018).

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.

Дыхательная недостаточность у ребенка первых месяцев жизни

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, Г.В. Зиятдинова¹, К.Р. Салахова¹, Б.И. Салахов¹,
Т.В. Гумарова², Е.Ю. Алатырев², Л.М. Миролюбов¹

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

²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова», Казань, Россия

Respiratory failure in a child in the first months of life

S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, G.V. Ziatdinova¹, K.R. Salakhova¹, B.I. Salakhov¹,
T.V. Gumarova², E.Yu. Alatyrev², L.M. Mirolyubov¹

¹Kazan Medical University, Kazan, Russia;

²Agaphonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

В статье рассматриваются диагностические подходы к пациентам первых месяцев жизни с признаками остро развившейся дыхательной недостаточности. Приведен клинический пример госпитализации в инфекционный стационар ребенка 2 мес с сердечно-легочной недостаточностью, расцененной при поступлении как проявление острой инфекции нижних дыхательных путей. Подробный анализ ситуации позволил выявить другую причину — врожденный порок сердца. Обсуждены вопросы дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: дети первого полугодия жизни, одышка, дыхательная недостаточность, бронхолит, коарктация аорты.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинова Г.В., Салахова К.Р., Салахов Б.И., Гумарова Т.В., Алатырев Е.Ю., Миролюбов Л.М. Дыхательная недостаточность у ребенка первых месяцев жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 77–80. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-77-80

The article discusses diagnostic approaches to the patients of the first months of life with the signs of acute respiratory failure. It describes a clinical example of a two-month-old child with a cardiopulmonary insufficiency hospitalized in the infectious hospital; the insufficiency was regarded as a manifestation of acute infection of the lower respiratory tract. A detailed analysis of the situation revealed another reason — congenital heart disease. The authors discussed the issues of differential diagnosis.

Key words: children of the first six months of life, dyspnea, respiratory failure, bronchiolitis, coarctation of the aorta.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinova G.V., Salakhova K.R., Salakhov B.I., Gumarova T.V., Alatyrev E.Yu., Mirolyubov L.M. Respiratory failure in a child in the first months of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 77–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-77-80

Одышка у ребенка — нередкая жалоба и повод для обращения за медицинской помощью к педиатру. Причины затрудненного дыхания у детей могут различаться, но в большинстве слу-

чаев связаны с острым респираторным заболеванием. Однако при очевидном доминировании вирусов в этиологии этого патологического процесса респираторные патогены — не единственно возможная причина такого явления [1–4]. Дыхательная недостаточность у детей первого года жизни, пусть и не часто, но может быть связана с пороками развития дыхательной, центральной нервной систем, желудочно-кишечного тракта, врожденными пороками сердца, анемией, гиперплазией вилочковой железы, эндокринными нарушениями, деформацией грудной клетки, травмами, включая внутричерепные кровоизлияния, нарушениями нервно-мышечной проводимости и пр. [5–7]. Настоящее наблюдение наглядно иллюстрирует, что за «валом рутин» может скрываться сравнительно редкая, но крайне опасная патология.

Клинический случай. Пациентка К., 2 мес, доставлена в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани на 4-й день болезни с жалобами на выраженный малопродуктивный кашель, одышку, отказ от еды, рвоту во время приступа кашля до 2 раз за сутки. Дома острой респираторной вирусной инфекцией болен старший ребенок. Состояние пациентки на момент поступления в стационар

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7763-5512 e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1050-9081

Зиятдинова Гузель Васильевна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1219-3159

Салахова Карина Равилевна — студентка Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7327-7025

Салахов Булат Ильгамович — студент Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8603-0128

Миролюбов Леонид Михайлович — зав. кафедрой детской хирургии Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гумарова Татьяна Васильевна — зав. отделением №8 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова Алатырев Евгений Юрьевич — зав. отделением анестезиологии-реанимации №2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова 420033 Казань, ул. Окольная, д. 10

было тяжелым за счет выраженного затруднения дыхания: одышки смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. Частота дыхательных движений составила 60–64 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом при вдыхании комнатного воздуха 88%, при подаче увлажненного кислорода 90–92%. Отмечались мраморность и бледность кожных покровов, цианоз кистей и стоп, цианоз носогубного треугольника, умеренно сниженный тургор мягких тканей и незначительное западение большого родничка без пульсации. Ребенок был беспокойным, грудь матери сосал вяло. Менингеальные знаки оценивались как отрицательные. В зеве отмечали умеренную гиперемию задней стенки глотки. В легких аускультативно дыхание проводилось с обеих сторон, выслушивались единичные сухие и влажные хрипы проводного характера, отмечалось выраженное ослабление дыхания слева в подлопаточной области. Тоны сердца приглушены, ритмичные, отмечался негрубый систолический шум по левому краю грудины. Печень выступает 2,5 см из-под реберного края, плотнoэластической консистенции.

Температура тела ребенка при поступлении не превышала субфебрильную (37,1–37,3 °C), при этом обращала внимание тахикардия, не соответствовавшая выраженности лихорадки — частоту сердечных сокращений регистрировали в диапазоне 188–218 уд/мин. Уровень артериального давления составлял в среднем 76/38 мм рт. ст. В остальных органах и системах видимой патологии не выявлено. Ребенок был госпитализирован в палату интенсивной терапии.

Анамнез жизни. Девочка от 2-й беременности, 2-х срочных физиологических родов с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, масса тела при рождении 3550 г, длина 55 см. Выписана из родильного дома на 5-е сутки. Профилактические прививки: БЦЖ, гепатит В в родильном доме. Грудное вскармливание с рождения, наследственность и аллергологический анамнез не отягощены. Масса тела на момент госпитализации 5000 г.

В приемном покое выставлен диагноз: «острая респираторная вирусная инфекция, бронхолит, тяжелая форма. Дыхательная недостаточность II степени. Внебольничная левосторонняя пневмония?».

План обследования включал общий анализ крови, общий анализ мочи, копроцитограмму, исследование кислотно-щелочного состояния, биохимический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, лактата крови, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, смыв из носоглотки для определения ДНК/РНК респираторных вирусов и ДНК *Bordetella pertussis* методом полимеразной цепной реакции.

Начата инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме 20 мл/кг/сут; антибиотикотерапия — цефтриаксон из расчета 80 мг/кг массы

тела в 2 приема; противовирусная терапия — виферон в свечах по 150 000 ед. один раз за сутки утром. Ингаляционная терапия: ингаляции с фенотеролом + + ипратропия бромидом через небулайзер 3 раза в день, с раствором натрия хлорида 0,9% 2 мл 2 раза в день.

Результаты лабораторно-инструментального обследования: в общем анализе крови умеренный лейкоцитоз ($18,6 \cdot 10^{12}/л$), СОЭ 12 мм/ч, анемия легкой степени (гемоглобин 105 г/л). В биохимическом анализе крови: креатинин 32 мкмоль/л, общий белок 53 г/л, билирубин прямой 5,48 ммоль/л, глюкоза 9,63 ммоль/л. С-реактивный белок 25 г/л, прокальцитонин отрицательный, лактат 2,38 ммоль/л. Кислотно-щелочное состояние: pH 7,237, BE — 9,6 ммоль/л, рСО₂ 40,8 мм рт.ст., рО₂ 42 мм рт.ст. Рентгенография органов грудной клетки: левосторонняя полисегментарная пневмония; усиление легочного рисунка; кардиомегалия (кардиоторакальный индекс >55%). На электрокардиограмме признаки систолической перегрузки левого желудочка. Эхокардиография: нижняя полая вена спадается меньше чем на 50% (легочная гипертензия), снижение сократительной способности сердца; незначительное увеличение левого желудочка со значительной гипертрофией стенок; открытое овальное окно 3 мм с лево-правым сбросом; коарктация аорты в типичном месте, чуть ниже устья левой подключичной артерии с проходным отверстием 2 мм. Ниже в нисходящей аорте определяется «коарктационный поток». Градиент давления 50 мм рт.ст. В брюшной аорте кровоток со скоростью 0,23 м/с. По передней стенке и в проекции верхушки — жидкость в перикарде до 4,5 мм, у правого предсердия до 6,5 мм. Исследование смыва из носоглотки для обнаружения ДНК/РНК возбудителей острых респираторных заболеваний и коклюша дало отрицательный результат.

В динамике, на 2-й день госпитализации, состояние ребенка с ухудшением: одышка нарастала, усилились бледность и мраморность кожных покровов, выраженность дыхательной недостаточности соответствовала II–III степени. Аускультативно дыхание в легких было ослабленным в нижних отделах, больше слева, появились влажные необильные мелкопузырчатые хрипы по всем полям. При аускультации сердца выслушивался систолический шум слева от грудины, сердечные тоны приглушены. Отмечали снижение диуреза, мочеиспускание было небольшими порциями. Отеков не было. В связи с ухудшением состояния ребенок был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких. Вечером того же дня, по результатам обследования, девочку перевели в кардиохирургическое отделение Детской республиканской клинической больницы с диагнозом: «врожденный порок сердца: коарктация аорты» для оперативного лечения. В качестве сопутствующего был выставлен диагноз «внебольничная левосторонняя пневмония. Анемия легкой степени».

Обсуждение

Известно, что коарктация аорты относится к критическим врожденным порокам сердца, составляя в среднем около 15% всех врожденных пороков сердца [8–10].

В чем же причина формирования этого вида порока развития? Точный патогенез этого явления неизвестен. Рассматриваются 2 теории развития врожденной коарктации аорты [11, 12]:

- 1) снижение антеградного внутриматочного кровотока, вызывающее недоразвитие дуги аорты плода;
- 2) миграция или расширение эмбриональной ткани боталлова протока в стенку грудного отдела аорты плода.

При гистологическом исследовании выявляют медиальное утолщение и гиперплазию интимы в месте коарктации с образованием заднелатерального гребня, который и сужает просвет аорты. Одновременно ухудшаются упругие свойства стенки аорты в престенотическом сегменте за счет увеличения коллагена и уменьшения массы гладкой мускулатуры, одновременно регистрируется картина кистозного медиального некроза [8–10].

Дети с коарктацией аорты обычно рождаются с нормальной массой тела и удовлетворительной оценкой по шкале Апгар. У большинства детей с таким пороком декомпенсация наступает на 2–3-й неделе после рождения, что связано с закрытием открытого артериального протока (дуктус-зависимый врожденный порок сердца).

В рамках приведенного клинического случая важно уточнить, что в классификации коарктации аорты различают преддуктальную, юкстадуктальную и постдуктальную формы. В случае преддуктальной формы (регистрируют в 70–75%) весь кровоток в нисходящую аорту зависит от сохранности функции боталлова протока, поэтому единственный способ выжить для таких пациентов — оперативное лечение в периоде новорожденности. В других случаях состояние компенсации кровотока зависит как от размера сужения аорты, так и от развития коллатеральных сосудов, которые при коарктации обязательно формируются вместе с пороком, «оттягивая» тем самым момент проявления клинической симптоматики, как, очевидно, и было у ребенка в представленном случае. Присоединение острой респираторной вирусной инфекции, по-видимому, явилось триггером к ухудшению состояния девочки.

В случае декомпенсации появляется и нарастает клиническая картина дыхательной недостаточности: учащенное и затрудненное дыхание, цианоз кожи и слизистых оболочек, признаки тканевой гипоксии и декомпенсированного метаболического ацидоза, что будет имитировать клинические проявления тяжелой формы острой инфекции нижних дыхательных путей, препятствуя постановке верного диагноза

и, соответственно, выбору единственно правильной в этой ситуации терапевтической тактики. Ситуацию усугубляет частое отсутствие шумов над областью сердца при аускультации и наличие влажных мелкопузырчатых и крепитирующих застойных хрипов в легких, что приводит к ошибочному диагнозу «острая респираторная вирусная инфекция» или «пневмония».

Таким образом, обобщая подходы к диагностике возможных «кардиальных» причин развития дыхательной недостаточности у детей первых месяцев жизни, необходимо выделить основные моменты. Во-первых, декомпенсация состояния новорожденных при дуктус-зависимых врожденных пороках сердца может быть отсроченной и совпадать по времени с периодом закрытия артериального протока, т.е. от нескольких часов до 2–3 нед после рождения, а при наличии коллатеральных сосудов и более. Во-вторых, состояние детей при появлении клинических признаков очень быстро прогрессирует до крайне тяжелого за счет нарастания в том числе проявлений сердечной недостаточности вследствие низкой адаптационной способности миокарда новорожденных [4, 10]. В своевременной постановке диагноза в таких случаях важную роль играют инструментальные методы исследования: несоответствие выраженности рентгенологических изменений в легких клинической картине дыхательной недостаточности, увеличенный кардиоторакальный индекс; специфические изменения по данным электрокардиографии и, главное, эхокардиографии.

Применительно к представленному случаю на мысль о том, что причиной развития декомпенсированной дыхательной недостаточности является не легочная патология, навело несоответствие выраженной тахикардии лихорадке, увеличение размеров сердца на рентгенографии органов грудной клетки и отсутствие выраженного эффекта от респираторной поддержки. Данные эхокардиографии позволили уточнить диагноз. Действительно, одним из наиболее простых и эффективных подходов к диагностике «сердечных» причин развития дыхательной недостаточности служит кислородная проба: ребенку, в том числе новорожденному, дают большой поток кислорода через кислородную маску на 10–15 мин. В случае подъема сатурации гемоглобина кислородом на 10% и более, скорее всего, речь идет о пневмонии или другом поражении легочной паренхимы. В отсутствие изменения уровня сатурации (не регистрируется подъем после пробы/прежний уровень) предполагают врожденный порок сердца. Почему? Кислород не в силах изменить гемодинамику, в данной пробе он всего лишь лучше проникает через альвеолы. Основное нарушение гемодинамики при коарктации аорты состоит в затруднении оттока из легочных вен в силу повышения давления в левом желудочке сердца и в аорте до места ее сужения. В отсутствие

своевременной диагностики и лечения все может закончиться классическим отеком легких или летальным исходом.

В заключение хотим отметить, что такие пациенты с диагностически сложными заболеваниями встречаются все чаще в практике педиатра. Перво-степенная задача грамотного специалиста состоит

в индивидуальном подходе к каждому ребенку и дифференциальной диагностике схожих состояний. Педиатру необходимо помнить о так называемых критических сроках развития ребенка на первом году жизни, что может помочь в правильной и своевременной постановке диагноза, а значит, спасти жизнь больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Охотникова Е.Н., Дуда Л.В., Зарудная О.Ф., Грищенко О.Н. Бронхообструкция у детей: многообразие причин, многоликость проявлений, сложности диагностики и выбора индивидуальной терапии. Педиатрия. Восточная Европа 2018; 6(3): 440–458. [Okhotnikova E., Duda L., Zarudnia O.F., Gryshchenko O. Bronchial obstruction in children: variety of causes, multiple manifestations, complexity of diagnostics and choice of individual therapy. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa* 2018; 6(3): 440–458. (in Russ.)]
2. Бабаченко И.В., Самодова О.В., Анохин В.А., Михайлова Е.В., Богданова А.В., Евдокимов К.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни. Журнал инфектологии 2018; 10(3): 70–76. [Babachenko I.V., Samodova O.V., Anokhin V.A., Mihajlova E.V., Bogdanova A.V., Evdokimov K.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in children the first year of life. *Zhurnal infektologii* 2018; 10(3): 70–76. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-70-76
3. Клинические рекомендации Союза педиатров России «Острый бронхит у детей», 2016 года. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ostriy-bronkhio-lit-u-de-tej_14133/ Ссылка активна на 12.06.2020. [Clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia «Acute bronchiolitis in children», 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ostriy-bronkhio-lit-u-de-tej_14133/ Link active on 06/12/2020
4. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C., Alverson B.K., Baley J.E., Gadomski A.M. et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis Pediatrics. American Academy of Pediatrics 2014; 134(5): 1474–1502. DOI: 10.1542/peds.2014-2742
5. Reuter S., Moser C., Baack M., Reuter S. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev* 2014; 35(10): 417–429. DOI: 10.1542/pir.35-10-417
6. Кардиология детского возраста. Под ред. А.Д. Царегородцева, Ю.М. Белозерова, Л.В. Брегель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 784. [Cardiology of childhood. A.D. Caregorodcev, Ju.M. Belozarov, L.V. Bregel' (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 784. (in Russ.)]
7. Слепов А.К., Рыженко А.В. Особенности компрессии трахеи у детей, обусловленной гиперплазией вилочковой железы. Перинатология и педиатрия 2009; 39(3): 90. [Slepov A.K., Ryzhenko A.V. Features of tracheal compression in children due to thymus hyperplasia. *Perinatologiya i pediatriya* 2009; 39(3): 90. (in Russ.)]
8. Eber E., Midulla F. Paediatric Respiratory Medicine. ERS Handbook 1st Edition. European Respiratory Society, 2013; 719. <https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/140448/1/9781849840385.pdf>
9. Туманян М.Р., Филаретова О.В. Что делать, если у новорожденного ребенка врожденный порок сердца? Перинатология и педиатрия 2013; 755(3): 101–111. [Tumanyan M.R., Filaretova O.V. What to do if a newborn baby has a congenital heart disease? *Perinatologiya i pediatriya* 2013; 755(3): 101–111. (in Russ.)]
10. Калашникова Е.А., Никитина Н.А., Галич С.Р. Диагностика, клиника, лечение и прогноз при коарктации аорты у детей. Здоровье ребенка 2015; 1(60): 129–132. [Kalashnikova E.A., Nikitina N.A., Galich S.R. Diagnosis, clinic, treatment and prognosis of aortic coarctation in children. *Zdorov'e rebenka* 2015; 1: (60): 129–132. (in Russ.)]
11. Rudolph A.M., Heymann M.A., Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol* 1972; 30(5): 514
12. Russell G.A., Berry P.J., Watterson K., Dhasmana J.P., Wisheart J.D. Patterns of ductal tissue in coarctation of the aorta in the first three months of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102(4): 596–601

Поступила: 30.06.20

Received on: 2020.06.30

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.

Синдром такоцубо у подростка со спинальной амиотрофией после хирургического лечения

К.П. Яблонская¹, Д.Ю. Щекочихин^{1,2}, С.А. Федоров¹, С.А. Терехин¹, С.Б. Шорников¹,
Е.С. Кешишян^{1,3}

¹АО «Ильинская больница», Московская область, Россия;

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

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Takotsubo syndrome in an adolescent with spinal amyotrophy after surgical treatment

K.P. Yablonskaya¹, D.Yu. Schekochikhin^{1,2}, S.A. Fedorov¹, S.A. Terekhin¹, S.B. Tshornikov¹,
E.S. Keshishyan^{1,3}

¹Ilynskaya Hospital, Moscow region, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия), достаточно известный во взрослой кардиологической практике, может встречаться и у детей. Синдром такоцубо развивается после эмоционального или физического стресса: остро возникает обратимое нарушение сократимости левого желудочка в области верхушки. Развитие болевого синдрома, изменения на электрокардиограмме, повышение уровня тропонинов — все это имитирует инфаркт миокарда. Ключом к диагнозу служат интактные коронарные артерии и полная обратимость нарушений локальной сократимости со временем.

Представлено клиническое наблюдение развития синдрома такоцубо у подростка со спинальной мышечной атрофией III типа после планового оперативного вмешательства (повторный задний спондилодез). Развитие синдрома такоцубо с клиническими проявлениями острой левожелудочковой недостаточности и отеком легких произошло в раннем послеоперационном периоде с характерными изменениями на электрокардиограмме в виде элевации сегмента ST, локальным нарушением сократимости левого желудочка по данным эхокардиографии и вентрикулографии, повышением уровня тропонинов в крови. Своевременное обследование и коррекция терапии позволили подтвердить клинический диагноз. Регресс симптомов произошел в течение нескольких дней.

Ключевые слова: дети, синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, эхокардиография, вентрикулография.

Для цитирования: Яблонская К.П., Щекочихин Д.Ю., Федоров С.А., Терехин С.А., Шорников С.Б., Кешишян Е.С. Синдром такоцубо у подростка со спинальной амиотрофией после хирургического лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 81–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-81-86

Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy) is well known in adult cardiology practice, and it also occurs in children. Takotsubo syndrome develops after emotional or physical stress. There is an acute transient disorder of the left ventricle contractility of the apex. The development of pain syndrome, electrocardiographic changes and troponins elevation imitate myocardial infarction. The key diagnostic point is intact coronary arteries and complete reversibility of local contractility disorders over the time.

The article describes the clinical case of takotsubo syndrome in an adolescent with type III spinal muscular atrophy after planned surgery (repeated posterior spondylodesis). Takotsubo syndrome with clinical manifestations of acute left ventricular failure and pulmonary edema developed in the early postoperative period with distinctive electrocardiographic changes (ST segment elevation, local impairment of left ventricular contractility according by echocardiography and ventriculography, and increased levels of troponin). Timely examination and correction of therapy confirm the clinical diagnosis. The regression of symptoms occurred within a few days.

Key words: children, takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, echocardiography, ventriculography.

For citation: Yablonskaya K.P., Schekochikhin D.Yu., Fedorov S.A., Terekhin S.A., Tshornikov S.B., Keshishyan E.S. Takotsubo syndrome in an adolescent with spinal amyotrophy after surgical treatment. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(3): 81–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-81-86

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Яблонская Ксения Петровна — педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000-0003-0008-4219
e-mail: k.yablonskaya@ihospital.ru

Щекочихин Дмитрий Юрьевич — зам. гл. врача по терапии Ильинской больницы, доц. кафедры кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8209-2791
119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Федоров Сергей Александрович — зав. отделением реанимации Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-8214-9826

Терехин Сергей Анатольевич — зав. отделением по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению Ильинской больницы, ORCID: 0000-0002-3854-2206

Шорников Сергей Борисович — врач-кардиолог Ильинской больницы, ORCID: 0000-0003-4896-6851

143421 Москва, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., гл. педиатр Ильинской больницы, рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6268-7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2021; 66:(3)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2021; 66:(3)

К настоящему времени синдром такоцубо преимущественно описан у взрослых пациентов. В немногочисленных работах опубликованы случаи стресс-индуцированной кардиомиопатии в педиатрической практике [1].

В литературе можно встретить множество синонимов этого состояния: кардиомиопатия такоцубо, стрессовая кардиомиопатия, ампулоподобная кардиомиопатия, синдром разбитого сердца, синдром раздувания верхушки, синдром транзиторной дисфункции левого желудочка. «Takotsubo» в переводе с японского означает ловушка для осьминогов. Именно так выглядит при синдроме такоцубо левый желудочек в конце систолы: типичная форма с узким горлышком и шаровидной нижней частью (рис. 1). Впервые синдром был описан Н. Sato и соавт. [2] в 1990 г. в Японии. У детей и молодых людей синдром часто интерпретируется как миокардит или дилатационная кардиомиопатия, либо как «острая левожелудочковая недостаточность неизвестной этиологии». Распространенность синдрома такоцубо у взрослых составляет около 2% среди пациентов с подозрением на острый коронарный синдром [3].

Развитие синдрома обычно вызвано острым стрессом или повторными незначительными стрессами. Стрессовые ситуации, описанные в литературе, разнообразны: смерть близкого человека, юридические проблемы, плохие финансовые новости, автомобильные аварии, стихийные бедствия, обострение хронического заболевания, послеоперационный период, использование или отказ от запрещенных наркотических лекарств [4–7]. У детей описаны случаи возникновения синдрома такоцубо во время урагана, после плавания, после эмоциональных переживаний, на фоне респираторных или желудочно-кишечных инфекций, в послеоперационном периоде [8–12].

Кроме типичного синдрома такоцубо с развитием гипокинезии верхушки левого желудочка, круговой гипокинезии средних отделов левого желудочка и с повышенной сократимостью его базальных отделов также возможны следующие формы: 1) инвертированный, или базальный, синдром при поражении базальных отделов левого желудочка сердца; 2) с поражением средних сегментов левого желудочка сердца; 3) с дисфункцией верхушек обоих желудочков; 4) с дисфункцией левого желудочка и сохранением сократимости истинного верхушечного сегмента; 5) с изолированным поражением правого желудочка.

Клиническая картина сходна с картиной инфаркта миокарда. Ввиду того что для детей частота возникновения ишемической болезни сердца невысока, дифференциальная диагностика в детской практике призвана исключить врожденные или приобретенные аномалии коронарных артерий. В клинике Мейо предложены диагностические критерии кардиомиопатии такоцубо [13]. Для постановки диагноза необходимо наличие всех 4 критериев:

1. Наличие транзиторной гипокинезии или акинезии средних сегментов левого желудочка. Нарушение сократимости стенки левого желудочка не должно соответствовать бассейну одной коронарной артерии.
2. По данным коронарографии не должно быть обструктивного поражения коронарных сосудов и признаков разрыва атеросклеротических бляшек.
3. Должны иметься изменения на электрокардиограмме (элевация сегмента ST или инверсия зубца Т) либо повышение уровня кардиоспецифичных биомаркеров.
4. Должны быть исключены феохромоцитома и миокардит.

Синдром такоцубо в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз. Восстановление функции

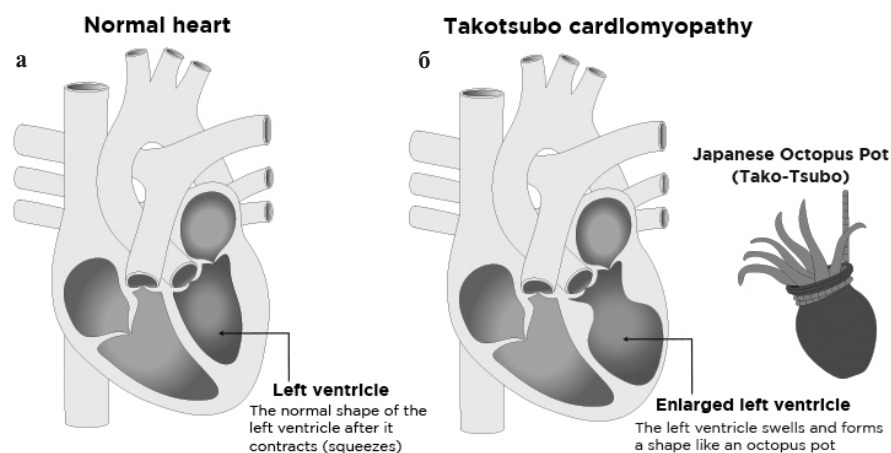


Рис 1. Схема изменения левого желудочка сердца при синдроме такоцубо.

а — здоровое сердце с нормальной формой левого желудочка после его сокращения; б — кардиомиопатия такоцубо с увеличенным левым желудочком, принимающим форму ловушки для осьминога). <https://www.heartfoundation.org.nz/your-heart/heart-conditions/takotsubo-cardiomyopathy>
Fig. 1. Left ventricle changes diagram in takotsubo syndrome.

левого желудочка, как правило, наблюдается в течение нескольких недель.

Представляем собственное клиническое наблюдение синдрома такоубо у подростка со спинальной мышечной атрофией в послеоперационном периоде.

Пациент Н., 17 лет, с диагнозом: спинальная амиотрофия III типа (болезнь Кугельберга–Веландер), поступил в стационар для планового оперативного лечения в объеме удаления металлоконструкции Stryker 4,5 с дальнейшим задним корригирующим транспедикулокорпоральным комбинированным спондилодезом C_{VII}–Pelvic с костной пластикой под рентгенологическим контролем.

При поступлении отмечены дефицит массы тела – 24 кг при росте 146 см, выраженная атрофия мышц, связанная с основным заболеванием. Передвигался на инвалидном кресле с дополнительной поддержкой и посторонней помощью. В положении сидя отмечалась выраженная правосторонняя деформация позвоночника с ротацией позвонков и формирование реберного горба до 15 см справа.

В предоперационном периоде пациенту выполнялось обследование, в том числе эхокардиография, по данным которой нарушений глобальной и локальной сократимости не было выявлено, клапанный аппарат не был изменен (рис. 2). На электрокардиограмме определялось отклонение электрической оси вправо, частота сердечных сокращений 83 уд/мин, неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т.

В условиях общей анестезии с техническими трудностями удалена металлоконструкция. Выполнена имплантация новой металлоконструкции. Проводилась аутогемотрансфузия. Объем кровопотери составил 1500 мл.

В раннем послеоперационном периоде пациент находился под наблюдением в отделении реанимации на искусственной вентиляции легких. На 2-е сутки послеоперационного периода

при вентиляции в режиме СРАР (continuous positive airway pressure) у пациента развилось тахипноэ до 35 в минуту, индекс $PaO_2/FiO_2 = 149$. При бронхоскопии определялось большое количество пенистой мокроты с геморрагическим компонентом, что свидетельствовало об отеке легких. Проводились диуретическая терапия, искусственная вентиляция легких в принудительном режиме с положительным давлением в конце выдоха, медикаментозная седация. Как одна из возможных причин дыхательной недостаточности не исключалось посттрансфузионное повреждение легких.

При ультразвуковом исследовании легких отмечены признаки гипергидратации легочной паренхимы в виде множественных В-линий в верхних, боковых и базальных отделах обоих легких. Признаки ателектазирования участков нижних долей обоих легких, больше справа.

На фоне применения диуретиков оксигенация улучшилась, однако спонтанное дыхание сохранялось недостаточно эффективным. Проводилась коррекция гипокалиемии, ограничительная тактика инфузионной терапии. Индекс оксигенации увеличился до 293, что позволило после санационной бронхоскопии перевести пациента на неинвазивную вентиляцию легких.

При этом по данным электрокардиографии (рис. 3) была отмечена элевация сегмента ST, а при лабораторном обследовании выявлено повышение уровня тропонина в крови до 2,14 нг/мл (при норме до 0,05 нг/мл), креатинкиназы до 1254 ед/л (при норме до 270 ед/л), КФК-МВ 42 ед/л (при норме до 24 ед/л), натрий-уретического пропептида 12 352 пг/мл (при норме до 125 пг/мл).

Состояние было расценено как острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, пациент экстренно направлен в рентгенооперационную для выполнения коронарографии и в случае пора-

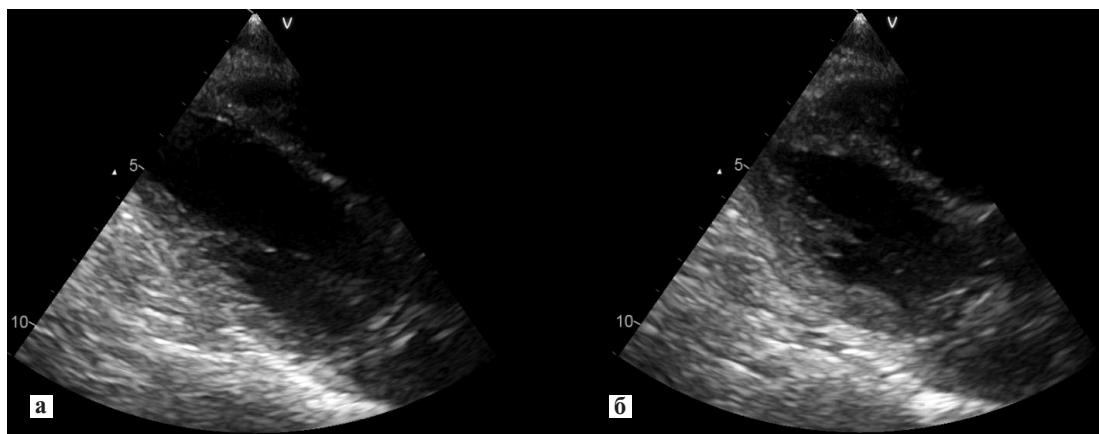


Рис. 2. Данные эхокардиографии ребенка Н. 17 лет до операции.

а – диастола; б – систола.

Fig. 2. Preoperative echocardiography of a 17-year-old child N.

а – diastole; б – systole.

жения коронарных артерий выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства. Проведение коронарографии было сопряжено с большими техническими трудностями: вынужденное положение больного на боку, невозможность полного разгибания рук и ног, смещение анатомических структур в грудной клетке.

На сериях коронарограмм поражение коронарных артерий выявлено не было. Отмечена анатомическая аномалия в виде отхождения огибающей артерии отдельным устьем от правого коронарного синуса (рис. 4). На серии вентрикулограмм выявлены гипокинезия 1–2 сегментов, акинезия-дискинезия 5 сегмента. Фракция выброса 40–50%.

По данным эхокардиографии также было определено появление зоны нарушенной локальной сократимости — кольцевая акинезия на среднем уровне,

более выраженная в нижних сегментах. Компенсаторная гиперкинезия базальных и верхушечных сегментов. Глобальная сократимость была также снижена, оценочно фракция выброса составила 40–50% по Симпсону (рис. 5).

Совокупность представленных результатов обследования позволила выставить диагноз: кардиомиопатия такоцубо (стресс-индуцированная локализованная дисфункция сердца).

Лечение и наблюдение за пациентом было продолжено в условиях отделения реанимации. На фоне терапии в течение 48 ч наблюдалось быстрое клиническое улучшение с купированием отека легких. Искусственная вентиляция легких прекращена на 4-е послеоперационные сутки. В динамике уровень тропонина в течение 24 ч (на 3-и послеоперационные сутки) снизился до 1,459 нг/мл. На 15-е после-

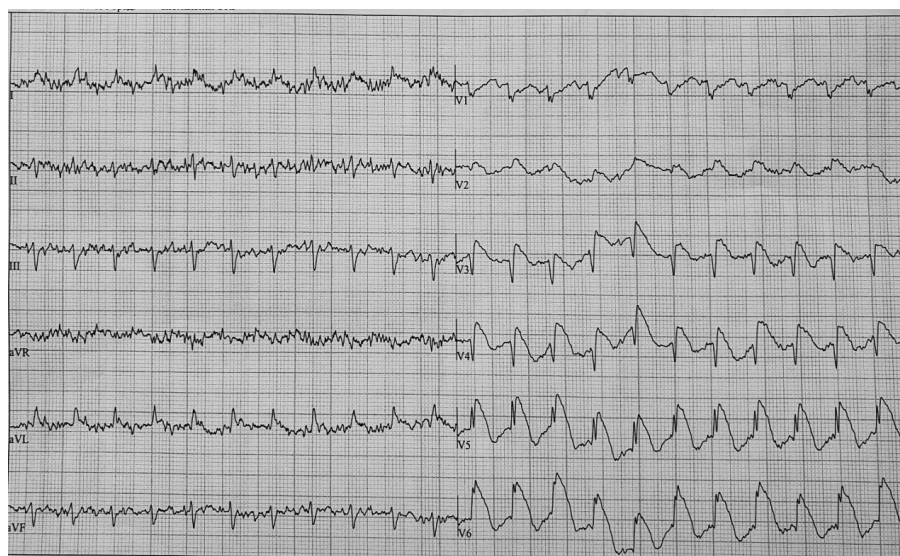


Рис. 3. Электрокардиограмма ребенка Н. в остром периоде коронарного синдрома. Объяснения в тексте.
Fig. 3. Electrocardiogram of child N. in the acute period of coronary syndrome. Explanations in the text.

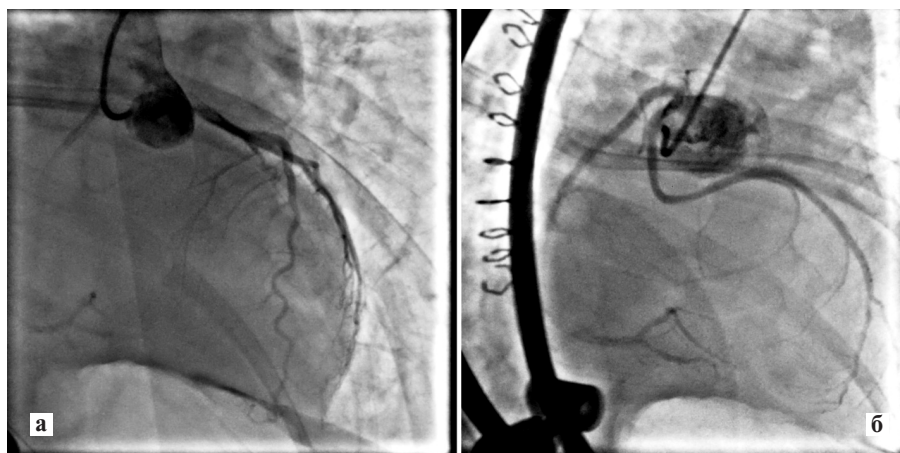


Рис. 4. Кадры коронарограммы ребенка Н. в остром периоде коронарного синдрома:
а — левая коронарная артерия, б — правая коронарная артерия.
Fig. 4. Coronary images of child N. in the acute period of coronary syndrome:
a — coronary artery; b — right coronary artery.

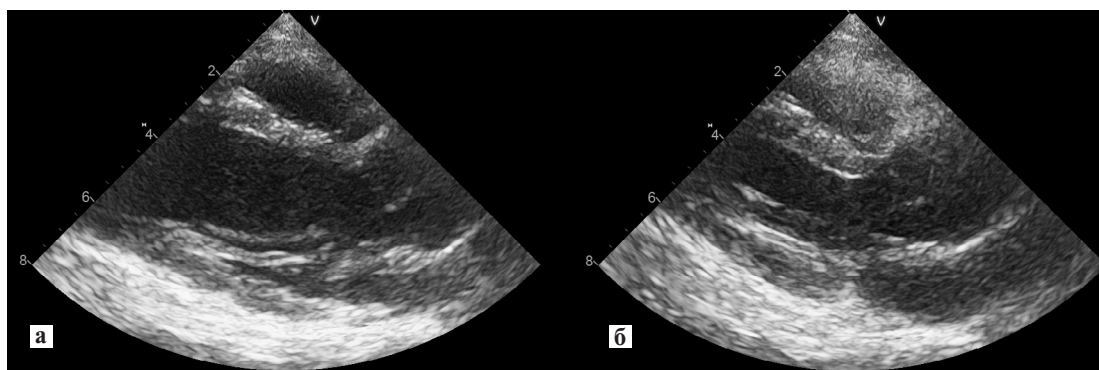


Рис. 5. Данные эхокардиографии ребенка Н. 17 лет после операции.

а — диастола; б — систола.

Fig. 5. Postoperative echocardiography of a 17-year-old child N.

а — diastole; б — systole.

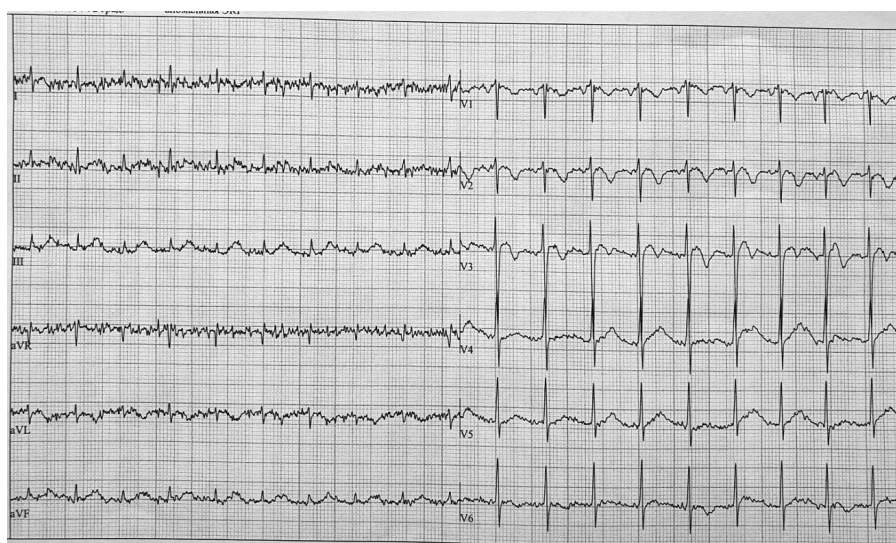


Рис. 6. Динамика электрокардиограммы ребенка Н. после купирования острого состояния. Объяснения в тексте.

Fig. 6. Electrocardiogram dynamics of child N. after relief of the acute condition. Explanations in the text.

операционные сутки выполнена контрольная эхокардиография, при которой было отмечено восстановление локальной и глобальной сократимости. Оценочно определена фракция выброса — 60–65%. По данным электрокардиограммы в этом же периоде отмечена инверсия зубцов Т в грудных отведениях V1 и V3 (рис. 6).

В терапии помимо искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержки норадреналином, применялись бета-адреноблокаторы (бреви-блок, метопролол из расчета 0,2 мг/кг), диуретики. Терапия соответствовала стандартной терапии, используемой при систолической сердечной недостаточности. Длительность лечения бета-адреноблокаторами составила 2 нед в условиях стационара. В дальнейшем прием метопролола был продолжен в амбулаторных условиях.

Стандарты для лечения синдрома такоцубо у детей не разработаны, терапия проводится эмпири-

чески. По представленным в литературе данным, применяется лечение застойной сердечной недостаточности, инотропная поддержка. В одном случае использовался лидокаин для купирования желудочковой тахикардии в остром периоде. У ряда пациентов применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы [1]. Длительность терапии неизвестна, по мнению одних авторов, она может быть ограничена нормализацией функции левого желудочка; другие авторы предлагают в качестве профилактики рецидива синдрома такоцубо пролонгировать прием бета-адреноблокаторов [1, 14].

Данный случай демонстрирует развитие синдрома такоцубо у подростка в раннем послеоперационном периоде, явившимся стрессовой ситуацией. Продемонстрирован алгоритм диагностики, контроля и лечения синдрома с благоприятным исходом и полным восстановлением функций сердца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hernandez L.E. Takotsubo cardiomyopathy: how much do we know of this syndrome in children and young adults? *Cardiology in the Young* 2014; 24: (4): 580–592. DOI: 10.1017/S1047951114000080
2. Sato H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. K. Kodama, K. Haze, M. Hom (eds). Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990; 56–64. [in Japanese]
3. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155(3): 408–417. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.008
4. Kawai S., Suzuki H., Yamaguchi H., Tanaka K., Sawada H., Aizawa T. et al. Ampulla cardiomyopathy (“Takotsubo” cardiomyopathy) – reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Japan Circ J* 2000; 64: 156–159. DOI: 10.1253/jcj.64.156
5. Seth P., Aurigemma G., Krasnow J., Tighe D., Untereker W., Meyer T. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100(2): 61–66. DOI: 10.1159/000073040
6. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M., Sumner G., Hiralal R., Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27(13): 1523–1529. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl032
7. Bybee K.A., Kara T., Prasad A., Lerman A., Barsness G.W., Wright R.S. et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141(11): 858–865. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010
8. Bajolle F., Basquin A., Lucron H., Bonnet D. Acute ischemic cardiomyopathy after extreme emotional stress in a child. *Congenital heart disease* 2009; 4(5): 387–90. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2009.00277.x
9. Dessardo S., Vjekoslav Tomulic, Dessardo N.S. Tako-Tsubo Syndrome in a 12-Year-Old Girl: Exhausted Heart, Not Broken Heart. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 1008–1011. DOI: 10.1007/s00246-011-0038-1
10. Biteker M., Duran N.E., Civan H.A., Gündüz S., Gökdeniz T., Kaya H. et al. Broken heart syndrome in a 17-year-old girl. *European journal of pediatrics* 2009; 168(10): 1273–1275. DOI: 10.1007/s00431-008-0916-6
11. Fabi M., Testa G., Gesuete V., Balducci A., Ragni L. An unusual cardiomyopathy after physical stress in a child. *Congenit Heart Dis* 2013; 8(2): E45–E48. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00610.x
12. Schoof S., Bertram H., Hohmann D., Jack T., Wessel A., Yelbuz T.M. Takotsubo cardiomyopathy in a 2-year-old-girl. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: e5. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.050
13. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008; 155(3): 408–17. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.008.
14. Ван С.Х., Лианг Дж.Дж. Кардиомиопатия Такоцубо: этиология, диагностика и оптимизация лечения. Кардиология: новости, мнения, обучение 2015; 1(4): 8–15. [Van S.H., Liang Dzh.Dzh. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 1(4): 8–15. (in Russ.)]

Поступила: 28.01.21

Received on: 2021.01.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы*И.В. Кольцова¹, Э.А. Домонова², О.Ю. Сильвейстрова², Л.Б. Кистенева¹*¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия**Chicken pox and pregnancy: risks to mother and fetus. Ways to solve the problem***I.V.Koltsova¹, E.A.Domonova², O.Yu.Silvestrova², L.B.Kisteneva¹*¹Gamaleya Federal Scientific Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Ветряная оспа — распространенное заболевание, приводящее к большому количеству клинических проявлений, начиная с легких спонтанно разрешающихся форм, заканчивая тяжелыми осложненными случаями, требующими госпитализации и парентеральной терапии. Несмотря на то что данная инфекция в большом числе случаев является доброкачественной, она может приводить к диссеминированным угрожающим жизни процессам у беременных женщин и неиммунизированных новорожденных, зараженных в перинатальный период, а также вызвать внутриутробную гибель и возникновение аномалий у плода.

В настоящее время отсутствуют единые терапевтические подходы в ведении беременных с ветряной оспой. Характер и тяжесть инфекции у детей зависит от момента заражения (до или после родов, интранатально), иммунного статуса матери против вируса герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), гестационного возраста плода и наличия сопутствующих состояний.

Ключевые слова: дети, беременные, ветряная оспа, вирус герпеса человека 3-го типа, вирус varicellae-zoster, опоясывающий герпес.

Для цитирования: Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б. Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 87–93. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–87–93

Chickenpox is a common disease leading to a large number of clinical manifestations, ranging from mild spontaneously resolving forms to severe complicated cases requiring hospitalization and parenteral therapy. Despite the fact that this infection is benign in the majority of cases, it can lead to disseminated life-threatening processes in pregnant women and unimmunized newborns infected during the perinatal period, as well as it can cause intrauterine death and fetal abnormalities.

Currently, there are no unified therapeutic approaches in the management of pregnant women with chickenpox. The nature and severity of infection in children depends on the moment of infection (before or after birth, intrapartum), the immune status of the mother against the human herpesvirus type 3 (HHV-3), the gestational age of the fetus and the presence of concomitant conditions.

Key words: children, pregnant women, chickenpox, human herpesvirus 3, varicellazoster virus, herpeszoster.

For citation: Koltsova I.V., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Kisteneva L.B. Chickenpox and pregnancy: risks to mother and fetus. Ways to solve the problem. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 87–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–87–93

Ветряная оспа — распространенное вирусное заболевание, протекающее как в легкой, спонтанно разрешающейся форме, так и в тяжелой, осложненной, требующей госпитализации и парентеральной терапии. Чаще всего ветряная оспа течет доброкачественно, однако у беременных женщин

и не иммунизированных новорожденных, зараженных в перинатальный период, заболевание может приводить к диссеминированным угрожающим жизни процессам.

В настоящее время отсутствуют единые терапевтические подходы в ведении беременных с ветряной оспой. Характер и тяжесть инфекции у детей зависят от момента заражения (до или после родов, интранатально), иммунного статуса матери (наличия специфических антител к вирусу герпеса человека 3-го типа — ВГЧ-3), гестационного возраста плода и наличия сопутствующих состояний.

Особенности эпидемиологии и актуальность проблемы

Ветряная оспа — одна из наиболее широко распространенных высококонтагиозных инфекций (индекс контагиозности в среднем равен 75–90%) [1]. Риск заболевания здоровых лиц в течение жизни составляет более 95%. По общемировым данным, 89–96% случаев ветряной оспы приходится на детей младше 14 лет и только 5–7% случаев регистрируется среди

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кольцова Ирина Валерьевна — мл. науч. сотр. лаборатории хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0003-2339-2804

Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., зав. лабораторией хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0001-7336-409X
email: lborisovna2007@yandex.ru

123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Домонова Эльвира Алексеевна — к.б.н., ст. науч. сотр. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-8262-3938

Сильвейстрова Ольга Юрьевна — мл. науч. сотр. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-8412-9765

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 А

взрослых. Уровень инфицированности населения, определяемый на основании обнаружения вирусоспецифических антител класса IgG, составляет 15,5% у детей в возрасте от 9 мес до 4 лет, а у молодых людей 20–29 лет достигает 75,9% [2]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, США – CDC) в большинстве экономически развитых стран мира заболеваемость ветряной оспой снижается в результате проведения активной плановой вакцинации населения [3]. Несмотря на высокий уровень иммунизации в детском возрасте (как в результате инфицирования диким штаммом вируса, так и вакцинации), у 10% женщин фертильного возраста отсутствуют защитные антитела к антигенам ВГЧ-3.

В Российской Федерации заболеваемость ветряной оспой остается на стабильно высоком уровне, уступая лишь острым инфекциям дыхательных путей. По данным Роспотребнадзора за 2018 г. в РФ зарегистрировано 837 829 случаев ветряной оспы, из них 46 827 случаев приходится на взрослое население. За январь–сентябрь 2019 г. заболеваемость в Москве составила 55 304 случая, что на 35% больше, чем за аналогичный период в 2018 г. [4]. Заболеваемость остается на высоком уровне вследствие отсутствия вакцинации от ветряной оспы в национальном и региональных календарях. Объемы иммунизации остаются недостаточными, неспособными повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны [5].

Риск контакта беременной женщины с больным ветряной оспой высок и оценивается в 12–24%. Но, учитывая высокую серопозитивность в популяции, частота развития заболевания среди беременных составляет 0,1–3 на 1000 беременностей [6].

Этиология

Вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3, вирус варицелла-зостер, *varicella-zoster virus*, *Human alphaherpesvirus-3*) – ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к отряду *Herpesvirales*, семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellovirus*. Будучи нейротропным, ВГЧ-3 латентно персистирует в сенсорных нейронах. Это один из наиболее генетически стабильных вирусов герпеса человека с диаметром около 175 нм. Из 7 известных генотипов (E1, E2, J, M1, M2, M3, M4) 5 филогенетически самостоятельные, а 2 (M1 и M2) – рекомбинанты E1 и J [7].

Особенности инфекционного процесса

Инкубационный период ветряной оспы в среднем составляет 14–16 дней (10–21 день), но может длиться до 28 дней у пациентов, получавших иммуноглобулин, и более 28 дней у иммунокомпроментированных больных [3].

Первичная инфекция, вызванная ВГЧ-3, начинается с репликации вируса в эпителиальных клетках слизистой оболочки верхних отделов респираторного

тракта, откуда вирус проникает в небные миндалины и другие лимфоидные образования ротоглотки, где в период инкубации инфицирует лимфоциты CD4+ и CD8+ [8]. Инфицированные Т-клетки транспортируют вирус через кровоток в кожу и другие ткани и органы. Считается, что при ветряной оспе существуют две волны виремии: первичная виремия возникает через 4–6 дней после инфицирования и сопровождается распространением и репликацией в другие органы (печень, селезенка, сенсорные ганглии); вторичная виремия появляется примерно через 14 дней (10–21 день) и сопровождается основными клиническими проявлениями в виде кожной сыпи [3].

Кожная сыпь при ветряной оспе характеризуется ложным полиморфизмом. Больной заразен за 2 дня до появления сыпи и в течение 5 дней после появления последнего высыпания.

Факторы врожденного иммунитета, включая продукцию интерферона-альфа, временно сдерживают размножение ВГЧ-3 в коже, затем появляется сыпь и образуются пузырьки. Предполагается, что благодаря врожденному иммунитету замедляется размножение вируса, обеспечивается время для развития адаптивного иммунитета, контролирующего этот процесс. Врожденный иммунитет способствует замедлению распространения ВГЧ-3 путем нарушения проникновения вирионов в поздние эндосомы в процессе «одевания» в инфицированных клетках. Данный механизм надежно замедляет передачу возбудителя от клетки к клетке и обеспечивает защиту организма хозяина от перенасыщения вирусными частицами [8]. Иммунодефицитные состояния (как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа) приводят к тяжелому течению инфекции, которое может быть вызвано даже живым аттенуированным вакцинальным штаммом вируса (vOka).

При реактивации вирусной репликации ВГЧ-3 попадает в кожу антероградным аксональным транспортом (от тела нейрона к терминалам аксона), вызывая симптомы опоясывающего герпеса у предрасположенных (чаще иммунодефицитных) лиц и распространяясь по дерматому, иннервируемому чувствительным ганглием. Реактивация вируса происходит в среднем у 15%–30% популяции и чаще всего спустя декады и годы после первичного инфицирования [8]. Везикулезные высыпания, вызванные как первичным инфицированием, так и реактивацией вируса, содержат высокие концентрации вируса и служат источником инфицирования для чувствительных лиц.

Особенности иммунного ответа при ветряной оспе

Тяжесть течения ветряной оспы положительно коррелирует с вирусной нагрузкой и отрицательно коррелирует с вирус-специфическими ответами Т-лимфоцитов. У беременных женщин происходит

перестройка иммунного ответа по Th-2 типу, в связи с чем подавляется клеточное звено иммунитета, в то время как гуморальный ответ остается на адекватном уровне [6].

Антитела IgM появляются через 1–7 дней после начала высыпаний, достигая пика концентрации через 11–14 дней, и исчезают ко времени выздоровления, но в редких случаях могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Кроме того, IgM к ВГЧ-3 могут быть обнаружены и во время повторного инфицирования либо реактивации инфекции, однако они не всегда синтезируются при классических проявлениях ветряной оспы. Поэтому отсутствие IgM к ВГЧ-3 не означает отсутствие инфекции, вызванной ВГЧ-3 [7].

Антитела IgG появляются через 9–10 дней после начала высыпаний, их уровень достигает максимальных значений через 60–70 дней, а затем снижается [6]. Внешние бустеры (контакты с экзогенным вирусом) или внутренняя реактивация могут вести к увеличению титров IgG [7].

Первичная инфекция способствует развитию длительного иммунитета, но при повторном контакте с вирусом может развиваться новый инфекционный процесс, который обычно протекает бессимптомно и диагностируется только на основании повышения титров антител [3]. По наблюдениям А.А. Gershon и соавт. (2015) [9], при повторном инфицировании в случае нарушения клеточной памяти, снижении количества специфических Т-лимфоцитов или при высокой вирусной нагрузке возможны легкие симптомы заболевания.

Таким образом, существует возможность повторного инфицирования детей, ранее болевших ветряной оспой, и беременных женщин, имеющих слабоположительные титры антител к ВГЧ-3.

Особенности течения ветряной оспы у беременных. Ветряночная пневмония

Особенность первичной инфекции у беременных состоит в развитии тяжелых форм инфекции (пневмонии), несущих риск смерти матери, и возможности инфицирования плода во время виремии. Опоясывающий герпес у матери не ассоциирован с инфицированием плода, так как материнские антитела являются протективными [10].

Под ветряночной пневмонией принято понимать интерстициальную инфильтрацию или узелковое поражение легочной ткани, развившиеся в течение 2 нед после появления ветряночной сыпи. До внедрения в терапию ацикловира ветряночная пневмония была одним из наиболее частых и тяжелых осложнений ветряной оспы. Клинические проявления болезни варьируют от острого поражения легких, включающего лихорадку, одышку, сухой кашель, кровохарканье, требующего интенсивной терапии и респираторной поддержки, до малосимптомных

форм. Ранее считалось, что пневмония развивается у иммунологически скомпрометированных пациентов. Данное осложнение не подлежит обязательной регистрации в РФ и большинстве других стран, особенно после введения вакцинации от ветряной оспы, поэтому истинная частота данной патологии неизвестна. Частота ветряночной пневмонии у детей по данным Е. Kuchag и соавт. [11] (2013) колеблется от 5,61 до 30,3%. Частота развития пневмонии при ветряной оспе во время беременности составляет от 1/2000 до 1/10 000. Беременность рассматривается как ведущий фактор, утяжеляющий течение ветряночной пневмонии. К дополнительным факторами риска тяжелого течения пневмонии относятся курение, обильность сыпи, срок гестации [10]. Так, развитие ассоциированной с ВГЧ-3 пневмонии в III триместре беременности связано с высокой смертностью. При постановке данного диагноза требуется незамедлительное назначение противовирусной терапии. Смертность до начала эры терапии ацикловиром среди беременных составляла почти 41%, в настоящее время она снизилась до 14% [10].

Осложнения у плода и новорожденного

Инфицирование плода происходит на фоне обеих волн виремии у матери, но вторичная виремия играет большую роль. При заболевании ветряной оспой в первые 20 нед беременности возможна внутриутробная гибель плода или развитие синдрома врожденной ветряной оспы. При инфицировании за 3 нед до родов у новорожденного может развиваться неонатальная ветряная оспа. Инфицирование плода в любом гестационном возрасте влечет за собой риск развития опоясывающего герпеса в раннем детском возрасте. Исследования показали, что вероятность передачи инфекции в I триместре составляет около 5%, во II триместре – около 10% и III триместре – 25% [9].

Синдром врожденной (конгенитальной) ветряной оспы включает ряд врожденных аномалий у плода при инфицировании матери в первые 2 триместра беременности (до 20–24 нед). Частота развития данной патологии по разным данным составляет 0–2,63%. По результатам метаанализа исследований, опубликованных между 1986 и 2002 гг., частота развития синдрома врожденной ветряной оспы достигает 0,7% (0,55% в I триместре, 1,4% во II и 0 в III) [10].

Проявления врожденного ветряночного синдрома многообразны: кожные поражения (рубцевание), низкая масса тела при рождении, поражение органа зрения (микрофтальмия, хориоретинит, катаракта, нистагм, анизокория, атрофия зрительного нерва), поражение головного мозга (атрофия коры, атрофия спинного мозга, парез конечностей, микроцефалия, судороги, синдром Хорнера, энцефалит) и аномалии скелета, такие как гипоплазия конечностей. Внутриутробное поражение плода связано

не с первичной инфекцией, вызванной ВГЧ-3, а с ее реактивацией в связи с неспособностью плода сформировать полноценный клеточно-опосредованный иммунный ответ. Данная гипотеза подтверждается тем, что поражения кожи и конечностей чаще носят характер распространения по дерматому в сочетании с энцефалитом. Неонатальная смертность при синдроме врожденной ветряной оспы составляет около 30% [10].

Неонатальная ветряная оспа развивается у новорожденных, чьи матери заболели не позднее чем за 3 нед до родов. В случае инфицирования плода за 2–3 нед до родов новорожденные болеют намного легче в результате трансплацентарной передачи специфических IgG матери ребенку. У 17–30% серонегативных детей от матерей, заболевших за неделю до или в течение недели после родов, описана фульминантная диссеминированная инфекция с высокой летальностью (до 20–30%), несмотря на своевременно назначенную противовирусную терапию [12].

Инкубационный период неонатальной инфекции составляет в среднем 10–12 дней (минимум 4 дня) от начала заболевания беременной [10, 13]. Помимо трансплацентарного, существуют еще два механизма инфицирования новорожденного: восходящая инфекция во время родов и инфицирование респираторным путем после рождения (контакт по ветряной оспе). Неонатальная ветряная оспа может проявляться классическим поражением кожных покровов, язвенно-некротическими и геморрагическими кожными проявлениями, а также диссеминированной инфекцией (пневмония, гепатит, энцефалит, коагулопатия).

Опоясывающий герпес в раннем детстве

Ветряная оспа у матери, возникшая после 24 нед беременности, может приводить к бессимптомной сероконверсии у плода и рождению клинически здорового новорожденного; однако у этих детей возможен опоясывающий герпес в первые годы жизни из-за реактивации вируса. Ранняя манифестация опоясывающего герпеса связана как с незрелостью клеточного иммунитета, так и с низким уровнем противоветряночных антител. Течение опоясывающего герпеса в этом случае как правило неосложненное, но требует дифференциальной диагностики с другими внутриутробными инфекциями. Риск развития опоясывающего герпеса в возрасте до 3 лет жизни также существует у 15% детей с синдромом врожденной ветряной оспы [13].

Диагностика

Наличие типичных клинических проявлений ветряной оспы, опоясывающего герпеса в большинстве случаев позволяет установить диагноз на основании клинико-эпидемиологических, клинико-анамнестических данных соответственно [1].

Лабораторные методы исследования используются для диагностики атипичных и стертых форм ветряной оспы, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися везикулезной сыпью, а также для обследования беременных женщин, имевших контакт с больными ветряной оспой и опоясывающим герпесом, с целью определения риска развития у плода синдрома врожденной ветряной оспы [14]. В ряде случаев требуется лабораторное подтверждение диагноза опоясывающего герпеса [14].

В настоящее время метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), направленный на обнаружение ДНК ВГЧ-3 в различных типах биологического материала, признан методом выбора или «золотым стандартом» в диагностике ветряной оспы [3]. ПЦР обладает высокими показателями диагностической чувствительности и специфичности по сравнению с другими прямыми методами лабораторной диагностики, используемыми ранее, такими как вирусологический (выделение ВГЧ-3 в культуре клеток) и РИФ* (определение антигена возбудителя). Биологическим материалом для исследования служат отделяемое везикул, мазки из ротоглотки, кровь, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость. По мнению ряда авторов, наиболее предпочтительным типом биологического материала для исследования методом ПЦР является отделяемое очагов поражения кожи [15, 16]. Сбор проб осуществляется путем взятия мазка с базального слоя поражения или корочек (струпьев) с очагов поражения кожи.

Для подтверждения диагноза могут использоваться иммунохимические методы (например, иммуноферментный анализ), направленные на выявление специфических антител классов IgM, IgG к антигенам ВГЧ-3 в сыворотке или плазме крови. Определение вирусоспецифических антител класса IgM будет свидетельствовать о недавней активной инфекции: первичной, реинфекции, реактивации. Сероконверсия (переход отрицательного результата в положительный), четырехкратное или более повышение концентрации вирусоспецифических антител класса IgG при исследовании парных образцов сыворотки или плазмы крови, взятых на стадии выраженного течения заболевания и выздоровления, свидетельствует о недавней инфекции. В последнее время в клинической практике стало доступно определение avidности специфических антител IgG к антигенам ВГЧ-3. Определение данного показателя позволяет оценить сроки инфицирования, установить период развития инфекционного процесса, провести дифференцирование острой инфекции от инфекции, перенесенной в прошлом и первичной инфекции от реактивации [17]. Определение антител к антигенам ВГЧ-3 необходимо также в случае, если имелся

* РИФ – реакция иммунофлюоресценции.

контакт с больным и иммунологический статус беременной неизвестен.

При подозрении на внутриутробное инфицирование плода возможно исследование амниотической жидкости, направленное на выявление ДНК возбудителя методом ПЦР. Процедура амниоцентеза доступна на 16–23-й недели гестации. Обнаружение ДНК возбудителя свидетельствует о трансплацентарной передаче вируса от матери плоду.

У новорожденных при подозрении на синдром врожденной ветряной оспы, неонатальную ветряную оспу в ряде случаев решающее значение имеет определение ДНК вируса в различных биологических образцах методом ПЦР. Исследование выполняется до 11-го дня жизни ребенка включительно [1].

Лечение ветряной оспы у беременных женщин

При легких формах заболевания проводятся симптоматическая терапия и гигиенические мероприятия. В настоящее время в РФ существуют клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов (2014 г.) по ведению ветряной оспы у взрослых [14]. Однако они не вполне объективно отражают особенности лечения беременной женщины на различных сроках беременности. Данные клинические рекомендации делают акцент на использовании интерферона-альфа в качестве патогенетической терапии ветряной оспы. Применение препарата разрешено у беременных с 14-й нед беременности.

Использование ацикловира (и его предшественника валацикловира) во время беременности широко обсуждается в литературе. Существует общий консенсус о возможности его применения в случае, если жизнь матери находится в опасности и есть необходимость лечения осложнений, возникающих на поздних сроках беременности, в том числе пневмонии [3].

Применение ацикловира до 20-й недели беременности отвергается большинством авторов, хотя данные об исходе беременности у женщин, принимавших ацикловир системного действия в I триместре беременности, не показали увеличения числа врожденных пороков у детей по сравнению с общей популяцией. Рядом авторитетных сообществ рекомендовано назначение ацикловира в стандартной дозировке 800 мг 5 раз в сутки в течение 24 ч после появления сыпи при сроке беременности более 20 нед. При этом риски и преимущества использования ацикловира должны быть обсуждены с пациенткой [13]. При лечении ветряночной пневмонии у беременных ацикловир применяется внутривенно в дозировке 10–15 мг/кг 3 раза в сутки, средняя длительность терапии 7 дней.

Ацикловир способен проникать через плаценту, концентрация его в амниотической жидкости выше, чем в плазме крови. В последнее время ведется дискуссия о возможности лекарственной профилактики

трансплацентарной передачи вируса во время вторичной вирусемии у беременной [13]. Ретроспективное исследование, включавшее 1778 беременных женщины, получавших ацикловир и валацикловир в I триместре беременности, показало, что оба препарата обладают хорошими профилями безопасности и не связаны с врожденными пороками развития [18]. Антибактериальная терапия назначается в случае лечения бактериальной суперинфекции при ветряночной пневмонии и стрептодермии.

Профилактика ветряной оспы у беременных женщин

У женщин, планирующих беременность, рекомендуется проведение прегравидарного скринингового обследования для определения IgG к ВГЧ-3 с последующей вакцинацией серонегативных лиц. При постановке беременной на учет в женской консультации рекомендуется подробный сбор анамнеза и определение IgG к ВГЧ-3, особенно у иммигрантов из стран с более мягким климатом. Вакцинация серонегативных пациенток после родов считается целесообразной с эпидемиологической и с экономической точек зрения. Кормление грудью после вакцинации безопасно [13].

Серонегативной беременной женщине следует избегать контактов с лицами, переносящими ветряную оспу либо вакцинированными в течение последних трех недель. Наблюдение в течение 21 дня (а в случае применения специфического иммуноглобулина – 28 дней) необходимо установить за беременными, контактировавшими с больными ветряной оспой. Серонегативные пациентки должны быть проинформированы о возможных рисках инфицирования и необходимости обращения к врачу в случае контакта с больным ветряной оспой. Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам в случае диагностирования ветряной оспы беременные женщины, находящиеся в родильном отделении, незамедлительно должны быть изолированы в боксированное отделение инфекционного профиля [1].

Наблюдение за женщинами, перенесшими ветряную оспу во время беременности

Королевская коллегия акушеров-гинекологов (Великобритания) рекомендует проведение беременным экспертного ультразвукового исследования (УЗИ) на сроке 16–20 нед или через 5 нед после перенесенной инфекции [13]. В Российской Федерации при серологическом подтверждении ветряной оспы (выявление вируса в биологических жидкостях, выявление специфических IgM или рост титра антител IgG в 4 раза и более в парных сыворотках) лечащими врачами совместно с акушерами-гинекологами индивидуально решается вопрос о прерывании или сохранении данной беременности [14]. Некоторые российские региональные сообщества

рекомендуют беременным, перенесшим ветряную оспу на ранних сроках, дополнительное проведение УЗИ на 22–23-й неделе беременности для выявления пороков развития плода [12].

Вакцинация

В настоящее время для профилактики ветряной оспы применяется живая аттенуированная вакцина (штамм vOka), эффективность которой высока: уровень сероконверсии у здоровых детей составляет 87–100% после первой дозы и 97–100% после двух доз вакцины. Уровень сероконверсии у взрослых составляет 78% после первой дозы и 94–99% после второй [3]. Выработка антител происходит через 3–5 нед, клеточно-опосредованный ответ на вакцинальный штамм появляется через 4 дня у 50% вакцинированных субъектов. Поствакцинальный иммунитет сохраняется до 20 лет, обеспечивая стойкую защиту [10]. Риск развития опоясывающего герпеса у вакцинированных лиц также снижается. Рекомендовано применять живую аттенуированную вакцину не позднее 3 мес до наступления предполагаемой беременности.

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам с целью профилактики вакциноуправляемых инфекций рекомендовано исключить контакт беременных женщин с лицами, вакцинированными против ветряной оспы, в течение первых 3 нед с момента получения прививки [1].

Специфический иммуноглобулин против ВГЧ-3

Ряд медицинских сообществ предлагает в качестве профилактики и облегчения течения ветряной оспы у беременных применение специфического иммуноглобулина против ВГЧ-3 [13]. В настоящее время в мире зарегистрировано несколько данных препаратов: варизиг (США), zostевир (Украина) варицеллон, варитект (Германия). Введение специфического иммуноглобулина рекомендовано в течение 72–96 ч (по некоторым рекомендациям до 10 дней) после

контакта с источником инфекции [13]. В РФ данный препарат не зарегистрирован, поэтому с целью усиления пассивного иммунитета применяется нормальный иммуноглобулин человека.

Профилактика неонатальной ветряной оспы

В ситуации планового родоразрешения у беременной с ветряной оспой необходимо по возможности избегать родов первые 7 сут после появления сыпи для возможности пассивной иммунизации ребенка. Грудное вскармливание рекомендовано в случаях удовлетворительного самочувствия матери [13].

По рекомендациям CDC специфический ветряночный иммуноглобулин следует вводить новорожденным от матерей с ветряной оспой, а также недоношенным новорожденным, рожденным до 28 нед беременности и имевшим контакт с больным, так как в этих ситуациях не происходит передачи антител от матери к плоду [19]. В некоторых источниках рекомендовано применение высокодозного внутривенного иммуноглобулина в дозировке 400–500 мг/кг однократно в комбинации или без ацикловира. Введение как специфического иммуноглобулина, так и внутривенного рекомендуется в первые 48–96 ч после рождения [20]. При возникновении инфекции у новорожденного назначается лечение высокими дозами ацикловира.

Заключение

Необходимы тщательное ведение медицинской документации, сбор данных анамнеза жизни, выявление перенесенной ветряной оспы у девочек и женщин детородного возраста, осуществление прегравидарного скрининга антител к ВГЧ-3. Целесообразен пересмотр отношения не только к активной, но и к пассивной иммунизации населения, в частности групп риска, против ветряной оспы. Данный вопрос имеет общенациональное значение и связан не только с экономическими затратами, но и с целевой регистрацией специфического иммуноглобулина.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая», утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача от 05.02.2018 №12. [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3525-18 «Prevention of chickenpox and shingles», approved by the decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 05.02.2018 No. 12. (in Russ.)]
2. Rice M.E., Bannerman M., Marin M., Lopez A.S., Lewis M.M., Stamatakis C.E. et al. Maritime varicella illness and death reporting, U.S., 2010–2015. *Travel Med Infect Dis* 2018; 23:27–33. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.04.001
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook – 13th ed 2015. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html>. Ссылка активна на 01.04.2021
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Ссылка активна на 01.04.2021. [Infectious morbidity in the Russian Federation. <https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic>. Link active on 04/01/2021. (in Russ.)]
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020; 299. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Ссылка активна на 01.04.2021. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2020; 299. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Link active on 04/01/2021. (in Russ.)]

6. Bailey H. Screening for varicella in pregnancy. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UKNSC). NSCUK National Screening Committee, 2015; 27
7. Schmid D.S., Jumaan A.O. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 202–217. DOI: 10.1128/CMR.00031-09
8. Arvin A.M., Moffat J.F., Sommer M., Oliver S., Che X., Vleck S. et al. Review Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection. Curr Top Microbiol Immunol 2010; 342: 189–209. DOI: 10.1007/82_2010_29
9. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I. Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15016. DOI: 10.1038/nrdp.2015.16
10. Lamont R.F., Sobel J.D., Carrington D., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P., Vaisbuch E. et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. Romero RBJOG 2011; 118(10): 1155–1162
11. Kuchar E., Miskiewicz K., Szenborn L., Nitsch-Osuch A. Respiratory complications in children hospitalized with varicella. Adv Exp Med Biol 2013; 788: 97–102. DOI: 10.1007/978-94-007-6627-3_15
12. Колесникова С.М., Чижова Г.В. Врожденная и неонатальная ветряная оспа. Здоровоохранение Дальнего Востока 2017; 3(73): 31–33. [Kolesnikova S.M., Chizhova G.V. Congenital and neonatal chickenpox. Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka 2017; 3(73): 31–33. (in Russ.)]
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline N.13. 2015. Database <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg13/>. Link active on 04/01/2021.
14. Клинические рекомендации «Ветряная оспа у взрослых» (утверждены решением пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Vetr_ospa.pdf. Ссылка активна на 01.04.2021. [Clinical guidelines «Chickenpox in adults» approved by the decision of the plenum of the Board of the Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014. http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Vetr_ospa.pdf. Link active on 04/01/2021. (in Russ.)]
15. Watanabe M., Ochiai H., Ito M., Negoro M., Suga S., Ihara T. Laboratory Diagnosis of Breakthrough Varicella in Children. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(6): 560–563. DOI: 10.1097/INF.0000000000001475
16. Ayode F., Kumar S. Varicella Zoster. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448191>
17. Домонова Э.А. Инфекция, вызываемая вирусом варицелла-зостер. В кн.: Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. М.: РИПОЛ классик, 2020; 507–514. [Domonova E.A. Infection caused by the Varicella-Zoster virus. In: Laboratory diagnostics of infectious diseases. V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova (eds). Moscow: RIPOL classic, 2020; 507–514. (in Russ.)]
18. Pasternak B., Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010; 304(8): 859–866. DOI: 10.1001/jama.2010.1206
19. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of VariZIG. Morbidity and Mortality Weekly Report 2013; 62(28): 1–23. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm>. Link active on 04/01/2021
20. Blumental S., Lepage Ph. Management of varicella in neonates and infants. BMJ Paediatr Open 2019; 3(1): e000433. DOI: 10.1136/bmjpo-2019-000433

Поступила: 25.12.20

Received on: 2020.12.25

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.

Принципы маршрутизации больных с наследственным ангиоотеком

А.Н. Пампура¹, И.П. Витковская², Д.С. Фомина³

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

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Routing principles for patients with hereditary angioedema

A.N. Pampura¹, I.P. Vitkovskaya², D.S. Fomina³

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

²Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital No.52 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

В настоящее время многое делается для оптимизации помощи пациентам с наследственным ангиоотеком, однако во многих регионах сохраняются трудности с организацией оказания такой помощи. Эпидемиологические данные свидетельствуют о низком уровне диагностики наследственного ангиотека. В ряде регионов разработаны схемы маршрутизации больных с данной нозологией. Эти схемы представляют собой административно закреплённый порядок следования пациентов с детальным разъяснением всех перемещений, связанных с оказанием медицинской помощи. Таким образом, маршрутизация в отношении конкретного больного — это процесс определения оптимального пути его следования с целью получения качественной медицинской помощи при минимальных временных и финансовых затратах. Статья посвящена организации маршрутизации пациентов с наследственным ангиоотеком.

Ключевые слова: дети, наследственный ангиоотек, орфанное заболевание, маршрутизация, лекарственное обеспечение, регистр.

Для цитирования: Пампура А.Н., Витковская И.П., Фомина Д.С. Принципы маршрутизации больных с наследственным ангиоотеком. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 94–101. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–94–101

Currently, there is a lot of effort that has been done to optimize healthcare management for patients with hereditary angioedema, but there are still difficulties in the regions. Epidemiological data on hereditary angioedema indicate a low level of diagnosis. In several regions, patient pathway have been developed with a detailed description of the different steps on the patient healthcare journey. The patient pathway is a key component of high-quality medical care with optimal timeliness and financial costs. The article is devoted to the organization of hereditary angioedema patients' pathway.

Key words: children, hereditary angioedema, orphan disease, routing, drug supply, register.

For citation: Pampura A.N., Vitkovskaya I.P., Fomina D.S. Routing principles for patients with hereditary angioedema. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(3): 94–101 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–94–101

Наследственный ангиоотек — редкое (орфанное) потенциально угрожающее жизни заболевание, которое характеризуется рецидивирующими отеками кожи, слизистых/подслизистых оболочек и генетически детерминировано. Ключевую роль в развитии ангиоотеков при этом заболевании играет медиатор брадикинин. Поэтому ангиотеки у пациентов

с наследственным ангиоотеком не чувствительны к стандартной терапии (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, адреналин), применяемой для лечения больных с ангиотеками, вызванными медиаторами тучных клеток, и требуют другой, патогенетически обоснованной терапии [1, 2]. Наследственный ангиоотек характеризуется аутомно-доминантным типом наследования. В большинстве случаев заболевание обусловлено количественной или функциональной недостаточностью C1-ингибитора (мутации в гене *SERPIN1*). Кроме того, в течение последних лет выявлены мутации ряда других генов, которые приводят к развитию наследственного ангиотека. Эти данные находят свое отражение в современной классификации болезни [1, 3] (рис. 1).

Распространенность наследственного ангиотека не зависит ни от гендерной принадлежности, ни от расы и составляет 1:50 000–1:100 000 населения [4], что позволяет отнести данное заболевание к редким (орфанным). Соответственно помощь больным данной категории связана не только с клиниче-

© Коллектив авторов, 2021

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

125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

e-mail: apampura1@mail.ru

Витковская Ирина Петровна — к.м.н., зам. гл. врача Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-0740-1558

119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

Фомина Дарья Сергеевна — к.м.н., доц., врач аллерголог-иммунолог, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы №52, ORCID: 0000-0002-5083-6637

123182 Москва, Пехотная ул., д. 3

скими аспектами, но и с определенным нормативно-правовым регулированием. Впервые в Российской Федерации термин «орфанные заболевания» появился в 2012 г. в 44 статье Федерального закона [5]. Данная статья регламентирует критерий редкого заболевания (распространенность 1:10 000). Следует отметить, что в отличие от других стран мира в России существует перечень редких (орфанных) заболеваний [6], а также несколько перечней – регистров, которые определяют возможность получения пациентом патогенетической терапии [7, 8]. Из перечня редких (орфанных) заболеваний сформированы:

- перечень высокочастотных нозологий [8];
- перечень угрожающих жизни и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности граждан [7].

Наследственный ангиоотек входит в перечень угрожающих жизни и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Перечень был утвержден Постановлением правительства Российской Федерации в 2012 г., и содержал 24 нозологические формы

[9, 10]. В указанном нормативном документе утверждены правила ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими жизни и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни или инвалидности граждан (далее – Федеральный регистр угрожающих жизни заболеваний), и его регионального сегмента.

Федеральный регистр угрожающих жизни заболеваний представляет собой федеральную информационную систему, включающую региональные сегменты. Внесение сведений о пациентах в региональный сегмент Федерального регистра угрожающих жизни заболеваний в каждом регионе осуществляет уполномоченный органами исполнительной власти субъекта Российской Федерации. Уполномоченный орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации – Министерство здравоохранения региона или Департамент здравоохранения региона имеет право вести регистр самостоятельно или передать право внесения сведений подведомственной организации.

Федеральный регистр угрожающих жизни заболеваний создан с целью обеспечения пациентов лекарственными препаратами и специализированными

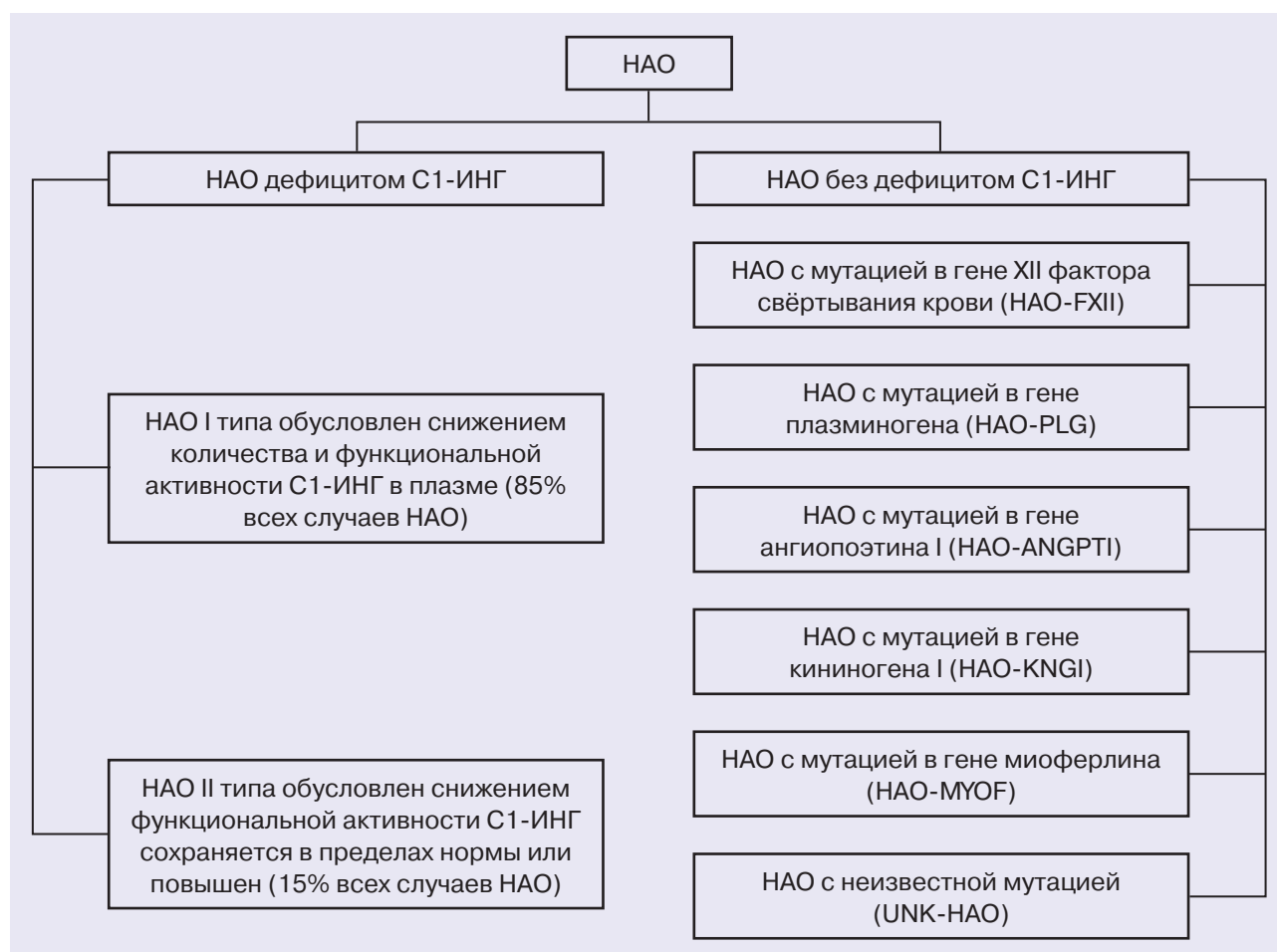


Рис. 1. Классификация наследственного ангиоотека (HAO).

Fig. 1. Classification of Hereditary Angioedema.

продуктами лечебного питания [11]. Обеспечение пациентов, включенных в Федеральный регистр угрожающих жизни заболеваний (в том числе больных наследственным ангиоотеком), осуществляется за счет средств регионального бюджета и относится к полномочиям органов государственной власти субъектов Российской Федерации.

Несмотря на то что для перечня угрожающих жизни и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности граждан, создан регистр, который ведется всеми субъектами Российской Федерации (региональный сегмент), а информация о пациенте передается в общий регистр, который находится в Министерстве здравоохранения Российской Федерации, полной информации об эпидемиологии и распространенности нозологий, входящих в Федеральный регистр угрожающих жизни заболеваний, получить невозможно. Кроме того, невозможно и сформировать потребность в лекарственной терапии и при необходимости своевременно перераспределять лекарственные препараты между регионами, так как закупка происходит за счет средств региональных бюджетов.

В 2020 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации были одобрены клинические рекомендации по лечению наследственного ангиотека [1]. Основная задача терапии — улучшение качества жизни пациентов и снижение частоты приступов. В терапии наследственного ангиотека можно выделить три основных направления (табл. 1) [1]:

1. Купирование острых приступов
2. Краткосрочная профилактика перед медицинскими манипуляциями (например, фиброгастродуоденоскопией или экстракцией зуба).
3. Долгосрочная профилактика при тяжелом течении или частых приступах заболевания (профилактика рецидивов).

Стоит отметить важность патогенетической терапии и своевременного восполнения дефицита актив-

ности ингибитора C1-эстеразы. Препарат Ингибитор C1-эстеразы человека можно использовать во всех трех направлениях терапии и особенно в случае необходимости снизить частоту и интенсивность атак у пациентов с данным заболеванием. Основная задача долгосрочной профилактики — уменьшение частоты и интенсивности атак наследственного ангиотека и минимизация влияния болезни на повседневную активность пациента. Среди рекомендованных схем для долгосрочной профилактики выделяют назначение ингибитора C1-эстеразы человека в дозе 500–3000 МЕ у взрослых и 20 МЕ/кг 2 раза в неделю у детей.

Оказание полноценной медицинской помощи больным связано с многочисленными трудностями, к которым можно отнести недостаточную осведомленность о заболевании специалистов; наличие исключительно разнообразных клинических проявлений, в том числе острых угрожающих жизни состояний; возможность дебюта заболевания практически в любом возрасте, сложности в диагностике; специфичный арсенал лекарственных препаратов; значительное финансовое бремя; социальные факторы и т.д. С учетом перечисленного важнейшим составляющим в системе оказания медицинской помощи больным наследственным ангиоотеком представляется маршрутизация пациента. При этом в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» понятие маршрутизация пациента отсутствует. Исходя из действующей нормативно-правовой базы маршрутизация пациента — это перемещение пациента по территории субъекта между медицинскими организациями, в том числе с использованием службы скорой медицинской помощи, с целью получения качественной, эффективной, безопасной и доступной медицинской помощи.

Каждый субъект Российской Федерации уполномочен (обязан) организовать оказание населению субъекта первичной медико-санитарной помощи, специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, скорой, в том числе

Таблица 1. Фармакотерапия наследственного ангиотека у детей и взрослых [1]
Table 1. Children's and adult's pharmacotherapy of hereditary angioedema [1]

Направление терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование отеков	Икатибант. Ингибитор C1-эстеразы человека Свежемороженая плазма	Икатибант (у детей старше 2 лет). Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). Свежемороженая плазма
Краткосрочная профилактика	Ингибитор C1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2 лет). Даназол. Свежемороженая плазма	Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). Свежемороженая плазма. Даназол (только в отсутствие ингибитора C1-эстеразы)
Долгосрочная профилактика	Даназол; транексамовая кислота. Прогестагены (дезогестрел, линэстренол). Ингибитор C1-эстеразы человека	Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет); транексамовая кислота. Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру)

скорой специализированной, медицинской помощи и паллиативной медицинской помощи в медицинских организациях, подведомственных исполнительным органам государственной власти субъекта [12]. Следовательно, для формирования маршрута пациента с наследственным ангиоотекотом необходимо выбрать в субъекте медицинские организации или одну медицинскую организацию, в которой возможно оказать разный комплекс медицинских вмешательств (профилактику, диагностику, лечение и медицинскую реабилитацию) в различных условиях (вне медицинской организации – по скорой помощи; в амбулаторных и стационарных условиях).

При создании маршрута пациентов необходимо помнить о принципах модернизации первичного звена здравоохранения, по которым осуществляется мониторинг и контроль за реализацией региональных программ модернизации здравоохранения [13]. К таким принципам относятся приближение к месту жительства, приближение к месту обучения или работы. Принципы должны быть соблюдены исходя из потребностей всех групп населения с учетом трехуровневой системы оказания медицинской помощи. Трехуровневая система – это иерархическая система оказания медицинской помощи, по которой медицинские организации или их подразделения в зависимости от основной или преимущественной деятельности и наделенных функций распределены по трем уровням.

Перед формированием маршрута пациента с наследственным ангиоотекотом в конкретном регионе необходимо провести системный анализ, касающийся демографического состава и клинического профиля пациентов, особенностей функционирования системы здравоохранения региона, транспортной доступности и т.д. Количество больных

в регионе, их половозрастной состав, особенности течения заболевания у конкретных больных являются определяющими для понимания общего объема требуемой медицинской помощи (табл. 2). Наличие данной информации и ее анализ – компетенция главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога региона. Региональные возможности системы здравоохранения имеют множество особенностей и должны быть рассмотрены с точки зрения их эффективного потенциала в плане оказания помощи больным с наследственным ангиоотекотом.

Важным составляющим при формировании маршрута пациента с наследственным ангиоотекотом или с любым другим редким (орфанным) заболеванием является обеспеченность лекарственными препаратами, что подразумевает доступность их использования соответственно утвержденным клиническим рекомендациям. Порядок назначения лекарственных препаратов регламентирован действующим законодательством [14]. Способ введения, способ отпуска, возрастные ограничения, условия хранения лекарственных препаратов подробно описываются в инструкциях по их медицинскому применению [15]. Данные параметры значительно влияют на предлагаемую маршрутизацию пациента. Существующие правила определяют назначение лекарственных препаратов в стационарных и амбулаторных условиях, а также назначение лекарственных препаратов для пациентов, в том числе с наследственным ангиоотекотом для использования в домашних условиях.

После проведения анализа необходимо составить эпидемиологическую карту расселения пациентов в регионе; карту территории с медицинскими организациями амбулаторного и стационарного вида (профиль аллергология и иммунология, педиатрия, терапия). Ключевое звено в формировании маршру-

Таблица 2. Основные факторы, влияющие на маршрутизацию больных с наследственным ангиоотекотом

Table 2. Main factors influencing patient's pathway with hereditary angioedema

Фактор	Особенности влияния
Число пациентов в регионе и их половозрастной состав	Большое число пациентов – централизация помощи. Выделение детей с особенностями течения и дебютом заболевания, возрастными ограничениями фармакотерапии и т.д. Преобладание среди больных женщин, что может отражаться в фармакотерапии
Течение заболевания	Тяжесть (угрожающие жизни) и частота приступов, динамика развития заболевания, наличие других заболеваний, ответ на терапию
Социальные аспекты	Наличие в семье нескольких больных с наследственным ангиоотекотом, готовность родителей и пациентов вводить препарат парентерально, комплаентность
Место жительства пациентов	Транспортная доступность медицинских учреждений различного уровня
Лекарственное обеспечение	Оптимальное лекарственное обеспечение (порядок назначения препаратов и механизм их предоставления пациенту, способ отпуска, введения препарата, способ хранения) для повышения качества жизни пациентов и снижения потенциальной возможности летального исхода
Региональные возможности системы здравоохранения	Медицинские организации с распределением по уровням, и профилям оказания медицинской помощи; наличие компетентного медицинского персонала; взаимодействие взрослых и детских специалистов, полноценное лекарственное обеспечение, наличие прописанных алгоритмов в системе Скорой и неотложной помощи

рута конкретного пациента — главный внештатный специалист региона, знающий особенности заболевания и состояния пациентов, материально-технические возможности учреждений в регионе и основные принципы лекарственного обеспечения пациентов. Разработка оптимальной маршрутизации, релевантной характеристикам больных и региональным особенностям системы здравоохранения представляется исключительно важной задачей.

В настоящее время можно предложить 3 модели маршрутов пациентов с наследственным ангиоотекком. Рассмотрим существующие маршруты пациентов в различных регионах.

Маршрут 1. Пациент получает препарат по льготе и вводит самостоятельно.

Маршрут 2. Пациент получает препарат по льготе и вводит его в медицинской организации.

Маршрут 3. Препарат находится в медицинской организации и вводится пациенту в медицинской организации.

Маршрут 1. Пациент получает препарат по льготе и вводит самостоятельно. Данный маршрут используется для лекарственных препаратов, в инструкции по медицинскому применению к которым указан способ введения по рецепту врача, и прописан алгоритм самостоятельного введения препарата. Для лечения наследственного ангиоотека суще-

ствуют лекарственные препараты, которые могут быть использованы в домашних условиях в случае обучения пациента или его законного представителя.

К факторам, благоприятствующим осуществлению маршрутизации в соответствии с предлагаемой моделью, относятся наличие в семье больных наследственным ангиоотекком, высокая комплаентность больных, преобладание нетяжелых приступов. Кроме того, наличие транспортных сложностей предрасполагает к выбору этой модели. Обучение самостоятельному введению может быть организовано в рамках школы для больных с наследственным ангиоотекком. К недостаткам данного маршрута относятся сложность контроля, связанная не с организационным процессом, а с комплаентностью пациента, а также социальные проблемы. Маршрут 1 применяется в Москве (рис. 2), Санкт-Петербурге, Томской области, Свердловской области, Республике Татарстан, Ставропольском крае.

Маршрут 2. Пациент получает препарат по льготе и вводит в медицинской организации. Это наиболее часто используемая модель для лекарственных препаратов, в инструкции по медицинскому применению которых указан способ введения внутривенный, а способ отпуска стационарный. Особое условие, которое должно быть соблюдено в данной модели — нивелирование рисков по соблюдению холодовой цепи и качеству лекарственного препарата.



Рис. 2. Маршрутизация детей и взрослых с наследственным ангиоотекком (НАО) в Москве.

Fig. 2. Children's and adult's pathway with hereditary angioedema in Moscow region.



Рис. 3. Маршрутизация детей и взрослых с наследственным ангиоотеком в Новосибирской области.

ЦРБ — центральная районная больницы; ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение.

Fig. 3. Children's and adult's pathway with hereditary angioedema in Novosibirsk region.

Введение лекарственного препарата может осуществляться как в дневном стационаре, так и в стационаре. Маршрут 2 применяется в Санкт-Петербурге, Томской области, Новосибирской области (рис. 3). Например, в Томской области возможно введение препарата в стационаре и в дневном стационаре, а также в поликлинике, где находится кабинет введения генно-инженерных препаратов.

Алгоритм — после получения препарата на руки в льготной аптеке пациент приходит со своим препаратом:

1) в стационар по месту жительства, где ему оформляют историю болезни в стационаре или в дневном стационаре и вводят препарат;

2) в поликлинику в кабинет введения генно-инженерных препаратов по специальному тарифу.

Нивелирование рисков по соблюдению холодовой цепи и качеству лекарственного препарата достигается письменным заявлением пациента о самостоятельном предоставлении препарата, целостности упаковки и режиме хранения.

В Новосибирской области и г. Санкт-Петербург согласно приказам об алгоритме оказания медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями все пациенты с наследственным ангиоотеком прикреплены к стационару по месту жительства. При возникновении отека пациент обращается в стационар по месту жительства с препа-

ратом, полученным в льготной аптеке. К недостаткам в данном маршруте относятся невозможность контроля соблюдения условий хранения препарата, а также наступление юридической ответственности медицинского персонала в случае негативных последствий после введения препарата. Для использования данной модели необходимо учесть транспортную доступность медицинского учреждения для пациентов и наличие подготовленного (обученного) медицинского персонала в учреждении.

Маршрут 3. Препарат находится в медицинской организации и вводится в медицинской организации. Данная модель связана с источником финансирования, за счет которого предоставляется лекарственный препарат в регионе, хотя основные критерии создания маршрута соответствуют маршрутизации 2 — маршрут подходит для лекарственных препаратов, в инструкции по медицинскому применению к которым указан способ введения внутривенный, а способ отпуска — стационарный.

Третий тип маршрутизации разработан для пациентов детского возраста при невозможности проведения терапии в домашних условиях или в отсутствие эффекта от проводимой терапии. Кроме того, данная модель используется для всех больных в Ханты-Мансийском автономном округе (рис. 4). Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа совместно с главным внештатным специалистом опре-



Рис. 4. Маршрутизация детей и взрослых пациентов с наследственным ангиоотекотом (НАО) в Ханты-Мансийском автономном округе.

Fig. 4. Children's and adult's pathway with hereditary angioedema in Khanty-Mansi region.

делил медицинские организации, в которые будут обращаться пациенты для профилактики наследственного ангиоотека и при возникновении отеков. Затем был проведен расчет необходимых лекарственных препаратов и выделено региональное финансирование в медицинские организации. К недостаткам в данном маршруте относятся невозможность своевременно добраться до места получения помощи; привязка пациента к конкретному учреждению без возможности миграции.

Подводя итог, необходимо отметить, что при первых двух маршрутах пациент может получить экстренную медицинскую помощь вне медицинской организации и без привлечения медицинского персонала,

так как на руках у него всегда есть лекарственный препарат. Маршрут 3 строго работает в рамках нормативно-правового регулирования, однако при этом на станциях скорой и неотложной медицинской помощи должен всегда находиться необходимый объем препарата для пациентов с наследственным ангиоотекотом, а также персонифицированные списки всех пациентов региона. В каждом маршруте следует предусмотреть наличие квалифицированного медицинского персонала, обозначить ответственные лечебные учреждения, обеспечить доступность требуемых лекарственных препаратов и возможность своевременной коррекции фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации. 2020. [Hereditary angioedema. Clinical guidelines. 2020. (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1
2. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Bork K., Bowen T., Balle Boysen H., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* 2018; 11(1): 1–20. DOI: 10.1186/s40413-017-0180-1
3. Bork K., Machnig T., Wulff K., Witzke G., Prusty S., Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 1–14. DOI: 10.1186/s13023-020-01570-x
4. Lumry W.R. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013; 19(7 Suppl): s103–110

5. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ [Federal Law «On the Fundamentals of Health Protection of Citizens of the Russian Federation» dated November 21, 2011 No. 323-FZ. (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895
6. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ часть 1, п. 5, статья 16. [Federal Law «On the Fundamentals of Health Protection of Citizens of the Russian Federation» dated November 21, 2011 No. 323-FZ, part 1, clause 5, article 16. (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/332873f90bf77b37248fe2e-0266a389f8ceec62/
7. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ часть 2, статья 44. [Federal Law «On the Fundamentals of Health Protection of Citizens of the Russian Federation» dated November 21, 2011 No. 323-FZ Part 2, Article 44. (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/bfb814a127237db75b90e154333ef3f085f4e7f/
8. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ часть 3, статья 44. [Federal Law «On the Fundamentals of Health Protection of Citizens of the Russian Federation» dated November 21, 2011 No. 323-FZ Part 3, Article 44. (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/bfb814a127237db75b90e154333ef3f085f4e7f/
9. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ часть 4, статья 44. [Federal Law «On the Fundamentals of Health Protection of Citizens of the Russian Federation» dated November 21, 2011 No. 323-FZ Part 4, Article 44. (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/bfb814a127237db75b90e154333ef3f085f4e7f/
10. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 404 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей». [Decree of the Government of the Russian Federation of April 26, 2012 No 404 «On approval of the Rules for maintaining the Federal register of persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, persons after organ transplantation and (or) fabrics. (in Russ.)] <http://base.garant.ru/70168890/>
11. Постановление Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». [Decree of the Government of the Russian Federation of November 26, 2018 No 1416 «On the procedure for organizing the provision of medicines to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, persons after organ and (or) tissue transplantation, as well as the recognition as invalid of some acts of the Government of the Russian Federation». (in Russ.)] <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/>
12. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Decree of the Government of the Russian Federation of April 26, 2012 No 403 «On the procedure for maintaining the Federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment». (in Russ.)] <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70068888/>
13. Постановление Правительства РФ от 09.10.2019 № 1304 (ред. от 08.10.2020) «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения». [Decree of the Government of the Russian Federation of 09.10.2019 No 1304 (as amended of 08.10.2020) «On approval of the principles of modernization of primary health care in the Russian Federation and the Rules for the examination of projects of regional programs for the modernization of primary health care, monitoring and control over the implementation of regional modernization programs primary health care». (in Russ.)] <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72733114/>
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 14, 2019 No. 4n «On approval of the procedure for prescribing medicinal products, forms of prescription forms for medicinal products, the procedure for issuing these forms, their accounting and storage». (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 сентября 2016 г. № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 21, 2016 No 724n «On approval of requirements for instructions for the medical use of drugs». (in Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205739/

Поступила: 15.05.21

Received on: 2021.05.15

Источник финансирования:

Статья выполнена при финансовой поддержке компании CSL Behring <https://www.cslbehring.ru>

Source of financing:

This article was made with the financial support of CSL Behring <https://www.cslbehring.ru>

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.

Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения

Т.В. Гнедько

Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Nursing of prematurely born children: indicators of the effectiveness

T.V. Gnedko

National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Актуальным вектором научных исследований в неонатологии является изучение и мониторинг международных индикаторов состояния здоровья недоношенных детей.

Цель исследования. Оценка эффективности внедрения технологий выхаживания недоношенных детей в Республике Беларусь на основании анализа многолетних показателей их заболеваемости, смертности и выживаемости рожденных с экстремально низкой массой тела.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ эпидемиологических показателей за 2002–2018 г. на основании данных государственной статистической отчетности.

Результаты. Доля недоношенных детей в Республике Беларусь стабилизировалась на уровне 4,2–4,5% с увеличением абсолютного числа, включая рожденных с массой тела менее 1500 г. Соотношение абсолютного числа живо- и мертворожденных с экстремально низкой массой тела многократно превысило исходные значения ($p < 0,05$). Выживаемость до 1 года младенцев с массой тела 500–999 г увеличилась в 2 раза до максимального уровня в 2018 г. (81,5%). Отмечались рост общей заболеваемости недоношенных за 2002–2010 гг. ($p < 0,05$) и снижение к 2016 г. ($p = 0,001$), включая рожденных с массой тела 500–999 г. Чаще других заболеваний регистрировался синдром респираторного расстройства, внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах, увеличение частоты инфекций, специфичных для перинатального периода ($p < 0,05$). У рожденных с массой тела 500–999 г заболеваемость врожденной пневмонией за период 2002–2009 гг. повышалась до максимального уровня 263,4‰ ($p < 0,05$) с двукратным снижением к 2018 г. Республиканский показатель смертности недоношенных стабилизировался на уровне 0,95‰ в последние 9 лет при сокращении в 5 раз показателя среди детей с массой тела 500–999 г.

Заключение. Оценка многолетней динамики основных индикаторов здоровья недоношенных в Республике Беларусь свидетельствовала об эффективности внедрения комплекса организационных и медицинских мероприятий их выхаживания.

Ключевые слова: недоношенные, низкая масса тела, заболеваемость, смертность, выживаемость.

Для цитирования: Гнедько Т.В. Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 102–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-102-109

The study and monitoring of international indicators of the health status of premature infants is the current vector of scientific research in neonatology.

Objective. To assess the effectiveness of the nursing technologies of premature babies in the Republic of Belarus based on the analysis of long-term indicators of morbidity, mortality and survival of the infants with extremely low body weight.

Material and methods. Statistical reports data were used for a retrospective analysis of epidemiological indicators for the period of 2002–2018.

Results. The proportion of premature infants in the Republic of Belarus was stabilized at 4,2–4,5% increase in the absolute numbers, including those born weighing less than 1500 g. The ratio of the absolute number of alive and stillborn infants with extremely low body weight is many times higher than the initial values ($p < 0,05$). The survival rate of infants with a body weight of 500–999g up to 1 year increased 2 times to the maximum level in 2018 (81,5%). There was an increase in the overall incidence of premature children in 2002–2010 ($p < 0,05$) and a decrease by 2016 ($p = 0,001$), including those born with a body weight of 500–999 g. Respiratory distress syndrome, intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth, an increase in the frequency of infections specific to the perinatal period ($p < 0,05$) were registered more often. Among the children born with a body weight of 500–999 g, the incidence of congenital pneumonia for the period 2002–2009 increased to a maximum level of 263,4 ‰ ($p < 0,05$) with a twofold decrease by 2018. The republican mortality rate of premature babies was stabilized at the level of 0,95 ‰ in the last 9 years, while the indicator was decreased 5 times among children weighing 500–999 g.

Conclusion. The assessment of the long-term dynamics of the main indicators of the health status of premature infants in the Republic of Belarus testified to the effectiveness of a complex of organizational and medical measures for their nursing.

Key words: premature infants, low body weight, morbidity, mortality, survival rate.

For citation: Gnedko T.V. Nursing of prematurely born children: indicators of the effectiveness. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 102–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-102-109

© Гнедько Т.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Гнедько Татьяна Васильевна — к.м.н., доц., зам. академика-секретаря Отделения медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, ORCID: 0000-0003-4698-639X

220072 Республика Беларусь, Минск, пр-т Независимости, д. 66
e-mail: hnedzko@mail.ru

Социальная политика развитого государства направлена на поддержание численности населения, сохранение трудового потенциала, формирование здорового поколения детей. Функционирование разноразмерной системы перинатальной помощи в Беларуси за последние 10 лет способ-

ствовало стабилизации младенческой смертности на уровне 2,5‰, снижению неонатальной смертности до 1,1‰ [1].

Исходное здоровье новорожденных детей определяется их гестационной зрелостью, медицинскими ресурсами при оказании первичной реанимационной помощи и условиями для дальнейшей реабилитации после перенесенных заболеваний. Недоношенные относятся к категории пациентов с низким уровнем исходного здоровья и высоким риском его утраты при крайней степени незрелости. Медицинская помощь недоношенным младенцам включает лечение имеющихся сочетанных заболеваний и моделирование внутриутробных условий развития. Перинатальная патология у этих детей может заканчиваться как выздоровлением, так и формированием осложнений, хронических заболеваний, включая бронхолегочную дисплазию, ретинопатию недоношенных, перивентрикулярное кровоизлияние с нарушением физического и нервно-психического развития.

Качественные улучшения в тактике ведения беременности и родоразрешения, оптимизация общего ухода и оказания реанимационной помощи детям, родившимся недоношенными, в частности с низкой и экстремально низкой массой тела, значительно уменьшили риск поражения нервной системы перинатального гипоксически-ишемического генеза. Вместе с тем во всем мире отмечается значительное число детей, родившихся на ранних сроках гестации и имеющих выраженные нарушения интеллектуального, познавательного развития и изменения поведения [2].

В Республике Беларусь переход на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живо- и мертворождения с учетом младенцев с массой тела 500–999 г осуществлен с 1 января 1994 г. В 2010 г. нормативно определены четыре технологических уровня оказания перинатальной помощи. Весь спектр медицинской помощи младенцам, родившимся в сроке гестации менее 32 нед и/или с массой менее 1500 г, требующим специальной или длительной респираторной поддержки, оказывается на третьем (областном) и четвертом (республиканском) перинатальных уровнях [3].

При моделировании внутриутробных условий для недоношенного ребенка на этапе стационарного выхаживания с использованием медицинского оборудования, лекарственных средств, трансфузионных линий, заменителей грудного молока в сочетании с необходимостью постоянного мониторинга жизненно важных функций организма формируются госпитальные риски развития и программирования инфекционных, церебральных, офтальмологических, аудиологических осложнений на фоне гестационной незрелости тканей и систем.

С целью совершенствования организации медицинской помощи недоношенным новорожденным, минимизации риска развития осложнений по резуль-

татам выполненных исследований научно обоснован и внедрен комплекс технологий, который содержит организационные, медицинские, социальные и образовательные мероприятия. В клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии включены коэффициенты прогнозирования внутриутробного инфицирования, утверждены алгоритмы диагностики и профилактики внутриутробной инфекции, вызванной стрептококком группы В, разработаны модели селективного микробиологического мониторинга в специализированных неонатальных отделениях. Научно обоснованы и применяются на практике технология раннего выявления и новый метод комбинированного лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Широко внедрен алгоритм лучевой диагностики респираторного дистресс-синдрома и врожденной пневмонии, раннее выявление патологии тазобедренных суставов с комплексной оценкой клинических, лабораторных и ультразвуковых данных. Научно доказана информативность показателей церебральной и соматической оксиметрии при проведении интенсивной терапии недоношенным детям и обосновано использование этих показателей для минимизации инвазивных вмешательств и кровосбережения.

К индикаторам здоровья и эффективности организации медицинской помощи недоношенным детям относятся показатели их заболеваемости и смертности, частота рождений и выживаемости детей с массой тела менее 1500 г, отношение мертво- и живорожденных детей с массой тела менее 1000 г [4]. Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки при выхаживании недоношенных детей, сохраняется вероятность высокой смертности и инвалидизации, особенно среди рожденных с экстремально низкой массой тела. Актуальным вектором научных исследований является изучение и мониторинг международных индикаторов состояния здоровья недоношенных детей для оценки эффективности действующей системы перинатальной помощи, технологий лечения и медицинской профилактики.

Цель исследования: оценка эффективности внедрения технологий выхаживания недоношенных детей на основании ретроспективного анализа показателей их заболеваемости, смертности и выживаемости рожденных с экстремально низкой массой тела.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ абсолютного и относительного числа живорожденных недоношенных детей, их заболеваемости и смертности в Республике Беларусь за период 2002–2016 гг. на основании данных государственных

статистических форм отчетности (Форма №32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам» 2005–2010 гг. и «Форма 1 – помощь беременным (Минздрав)» 2011–2018 гг.). Структуру заболеваемости составили нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: острые респираторные инфекции (J00–J06; J10–J11; J20–J22), пневмония (J12–J18), инфекции кожи и подкожной клетчатки (L00–L08), врожденные аномалии (Q00–Q99), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96). В расчет показателей неонатальной смертности были включены дети, умершие в родовспомогательных учреждениях и других стационарах в возрасте от 0 до 28 сут. Относительный показатель рассчитывали на 1000 живорожденных за отчетный год (%о). Динамику показателей оценивали по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 ; достоверность многолетней динамики оценивали по критерию корреляции Спирмена и принимали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При стабилизации частоты преждевременных родов в Республике Беларусь на уровне 3,9–4,1% за 2016–2018 г. доля недоношенных детей среди живорожденных регистрировалась в диапазоне 4,1–4,7%. Наиболее часто отмечался показатель 4,2% – в 2009–2010 гг. и 2014–2017 гг., в 2018 г. – 4,4%. Абсолютное число недоношенных в 2016 г. составило 4981 и увеличилось на 22% по сравнению с 2002 г. ($R^2=0,87$). За 2017 г. раньше срока родились 4348 детей, за 2018 г. – 4184. Число детей с массой тела 500–1499 г на 100 родившихся живыми за анализируемый период увеличилось в 1,5 раза ($R^2=0,67$). Абсолютная численность данной категории младен-

цев в 2016 г. составила 869 и превысила показатель 2002 г. на 63% ($R^2=0,92$), преимущественно за счет детей с очень низкой массой тела при рождении.

В Беларуси частота преждевременных родов и недоношенных детей значительно ниже мировых показателей. В 2010 г. среднемировое число детей, родившихся в сроке гестации менее 37 нед, составило 11,1 на 100 живорождений. Были отмечены значительные различия в показателях по регионам мира с диапазоном от 5% в нескольких европейских странах до 18% в отдельных африканских государствах [4–6]. Уровень преждевременных родов в США составил 9,98% в 2010 г., 9,57% – в 2014 г. и 9,93% – в 2017 г., доля детей с низкой массой тела менее 2500 г при рождении – от 8,15% в 2010 г. до 8,28% в 2017 г. [7, 8]. Среди живорожденных Российской Федерации в 2019 г. доля детей с низкой массой тела составила 6,21% [9].

Частота рождения младенцев с массой тела менее 1500 г в Беларуси была на низком стабильном уровне (0,6–0,7%) за период 2002–2010 гг. В 2017–2018 г. данный показатель увеличился до 0,8–0,9%. В России доля новорожденных этой весовой категории составила 0,95% в 2016 г. и 1,06% в 2019 г. [9]. В США число младенцев, родившихся с очень низкой массой тела, в 2010 г. составило 1,45% и к 2017 г. стабилизировалось на уровне 1,40–1,41%, начиная с 2013 г., по сравнению с максимальным значением 1,49% в 2005–2007 гг. [7]. В европейском регионе в 2015 г. очень низкая масса тела при рождении регистрировалась у 0,6–1,4% живорожденных [10].

Отношение абсолютного числа живо- к мертворожденным детям с массой тела менее 1000 г определяет уровень организации и функционирования перинатальной помощи в регионе. В Беларуси данный показатель значительно увеличился за анализируемый период 2002–2018 гг. (рис. 1).

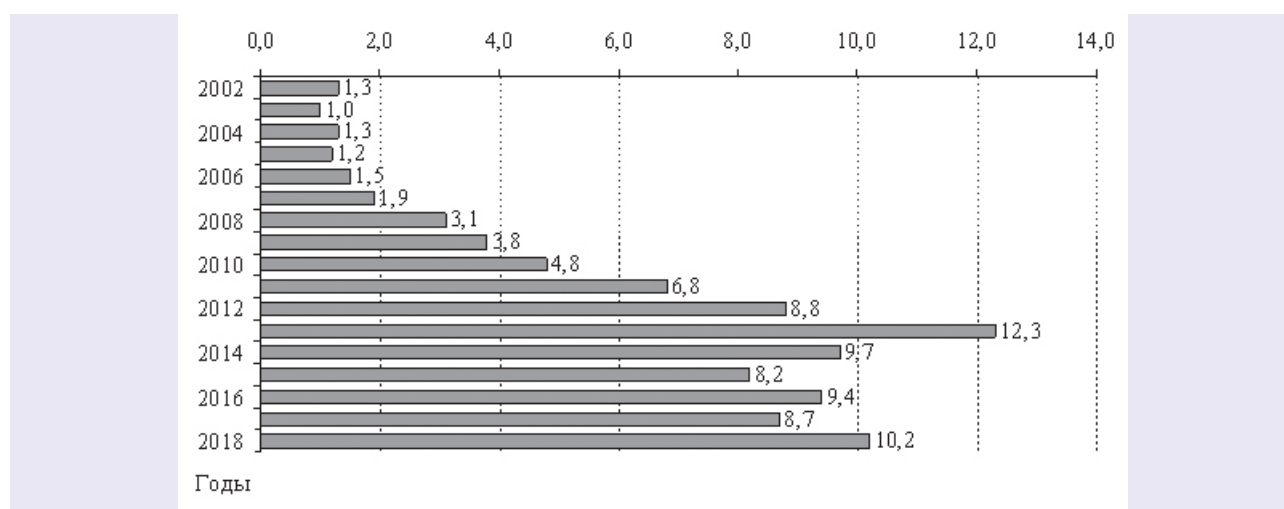


Рис. 1. Отношение абсолютного числа живо- к мертворожденным детям с массой тела 500–999 г за период 2002–2018 гг. в Республике Беларусь (составлено автором).

Fig. 1. The ratio of the absolute number of live-to-stillborn children with a body weight of 500–999 g for the period 2002–2018 in the Republic of Belarus (composed by the author).

В среднем отношение абсолютного числа живок мертворожденным детям с массой тела 500–999 г за 2010–2018 гг. составило 10,0, что в 7 раз превышало таковой за 2002–2009 гг. – 1,39. Прогрессивный рост данного показателя ($R^2=0,83$) стал результатом совершенствования организации медицинской помощи и утверждения в 2010 г. нормативных документов, включая положение о разнорурневой системе перинатальной помощи и порядке ее функционирования в Республике Беларусь, внедрения здоровьесобудующих технологий выхаживания недоношенных детей. Оказание медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту новорожденных, включая глубоко недоношенных, и создание оптимальных условий для осуществления лечебного процесса на основе использования современных лечебно-диагностических технологий определено для III–IV уровня оказания перинатальной помощи.

По опубликованным данным, в 2009 г. в акушерских стационарах Российской Федерации 29,6% детей с массой тела от 500 до 999 г родились живыми, 70,4% – мертвыми, отношение составило 1:2,38. В 44 субъектах России шансы рождения мертвого плода в этой весовой категории были выше 1,3 [11].

В экономически развитых странах мира соотношение живок мертворожденным среди детей с экстремально низкой массой тела регистрировалось в пределах 1:1–1:2. Существенное преобладание мертворожденных среди детей этой категории свидетельствует о дефектах в организации медицинской помощи женщинам с преждевременными родами на сроках беременности от 22 до 28 нед и новорожденным с экстремально низкой массой тела, а в ряде случаев о несоблюдении критериев живорождения [12]. Трансформация соотношения родившихся живыми и мертвыми в сторону роста доли живорожденных в группе детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, особенно в 2012 г., связана с переходом России на новые критерии реги-

страции живорожденных, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения [13].

На фоне совершенствования медицинской помощи выживаемость недоношенных детей растет с каждым годом. В настоящее время в экономически развитых странах, перешедших на критерии живорождения Всемирной организации здравоохранения более 30 лет назад, среди детей с массой тела до 500,0 г выживают 10–12%, с массой от 500,0 г до 749,0 г – 50%, с массой от 750,0 г до 1000,0 г – 80–85% [14].

Показатель выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении в России в 2016 г. составил 39 успешно пролеченных новорожденных на 100 детей с соответствующей массой тела при рождении. Северо-Западный федеральный округ в целом отличался от остальных регионов Российской Федерации достоверно высоким показателем выживаемости, который в 2016 г. составил 58 новорожденных, успешно прошедших лечение в отделении патологии на каждые 100 детей с экстремально низкой массой тела при рождении, что превысило показатель по России в целом на 48,3% ($p \leq 0,05$) [15].

В Беларуси выживаемость до 1 года младенцев с массой тела 500–999 г при рождении увеличилась за 2002–2016 гг. в 2 раза ($R^2=0,85$). В 2018 г. регистрировался наибольший уровень – 81,5% (рис. 2). Стабилизация показателя выживаемости до 1 года новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении на уровне более 70% отмечена с 2010 г. после начала функционирования разнорурневой системы организации перинатальной помощи.

Исходы заболеваний и результаты лечения младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении зависят от уровня организации перинатальной помощи (включая первичную реанимацию в родильном зале), материально-технического и кадрового обеспечения, состояния исходного здоровья новорожденных. По данным Т.Г. Демьяновой и соавт. [16], только 10% младенцев,

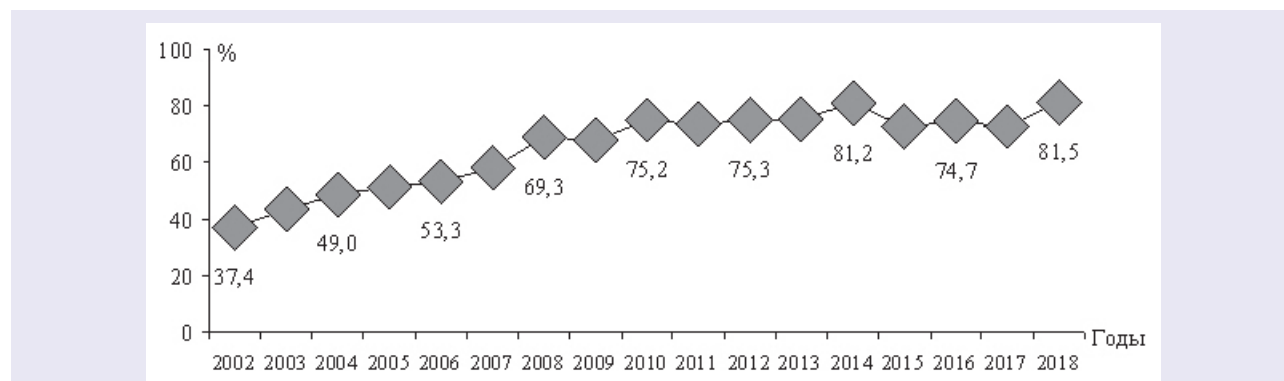


Рис. 2. Выживаемость (%) до 1 года детей с массой тела 500–999 г при рождении в Республике Беларусь за 2002–2018 гг. (составлено автором).

Fig. 2. Survival rate (%) up to 1 year of children with a body weight of 500–999 g at birth in the Republic of Belarus for 2002–2018 (composed by the author).

родившихся глубоко недоношенными, доживали до 1 года. В Воронежской области к 2012 г. на фоне увеличения числа живорожденных в подгруппе детей с экстремально низкой массой тела выживаемость их до 1 года увеличилась в 2 раза и составила 43,4% [17].

Показатели заболеваемости и смертности глубоко недоношенных новорожденных, особенно с крайней степенью незрелости, значительно варьируют и зависят от социально-экономических предпосылок, уровня оказания медицинской помощи и исходных характеристик новорожденного. Тем не менее, находясь в относительно равных условиях, каждый новорожденный имеет свой «запас прочности», который определяется биологическими, генетическими факторами, особенностями течения перинатального периода и многочисленными внешними причинами [18–20].

Заболеваемость среди недоношенных детей в 2002–2018 гг. регистрировалась на стабильном уровне ($R^2=0,02$) в диапазоне от 1783,2 до 3297,1‰ (рис. 3). В среднем заболеваемость рожденных с экстремально низкой массой тела в 1,5 раза превышала таковую в популяции недоношенных региона. При оценке направленности динамики показателей установлено, что за 2002–2010 гг. отмечался статистически значимый рост заболеваемости недоношенных ($R^2=0,80$; $p<0,05$). При внедрении разноуровневой системы перинатальной помощи и здоровьеобразующих технологий выхаживания недоношенных детей показатели их заболеваемости значительно снизились к 2016 г. ($R^2=-0,89$; $p=0,001$) и сохранили отрицательную направленность в 2017–2018 гг. В динамике общей заболеваемости новорожденных с массой тела 500–999 г отмечался рост показателей за 2002–2010 годы ($R^2=0,93$; $p<0,05$) и их статистически значимое снижение к 2016 г. ($R^2=0,89$; $p<0,05$), а так же дальнейшее уменьшение в 2017–2018 гг.

В ранговой структуре причин заболеваемости у недоношенных новорожденных на первом месте с 2008 г. отмечен синдром респираторного расстройства и другие дыхательные нарушения (P22, P24–P28), частота развития которых статистически значимо увеличивалась до 549,5‰ в 2016 г. ($R^2=0,72$; $p<0,05$) и была максимальной в 2017–2018 гг. (рис. 4). Снижение частоты развития внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах (P20, P21) зарегистрировано в динамике анализируемого периода ($R^2=0,93$; $p>0,05$). Установлен значительный рост заболеваемости недоношенных детей инфекциями, специфичными для перинатального периода (P35, P37, P39.2, P39.8, P39.9), к 2016 г. до 104,4‰ и максимальный в 2018 г. – 119,8‰ ($R^2=0,83$; $p<0,05$). Отмечалась стабильная частота развития врожденной пневмонии (P23), которая в 2002 г. составила 64,3‰, в 2016 г. – 124,1‰, в 2018 г. – 101,3‰ ($R^2=0,24$; $p>0,05$).

При оценке динамики заболеваемости отдельными нозологическими формами среди недоношенных детей, включая рожденных с массой тела 500–999 г, с учетом временных периодов 2002–2009 гг. и 2010–2018 гг., характеризующих функционирование перинатальной помощи до и после внедрения разноуровневой структуры, установлены разнонаправленные изменения. За период 2002–2009 гг. стабильной была заболеваемость синдромом респираторного расстройства ($R^2=0,0004$; $p>0,05$), инфекциями, специфичными для перинатального периода ($R^2=0,46$; $p>0,05$). Отмечалась тенденция к снижению частоты развития внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах ($R^2=0,64$; $p>0,05$) наряду с ростом частоты врожденной пневмонии ($R^2=0,89$; $p<0,05$). Внедрение новых организационных, лечебно-профилактических и диагностических перинатальных технологий с 2010 г. способствовало снижению заболеваемости врожденной пневмонией к 2018 г. ($R^2=0,91$; $p>0,05$). Отмечена тенденция

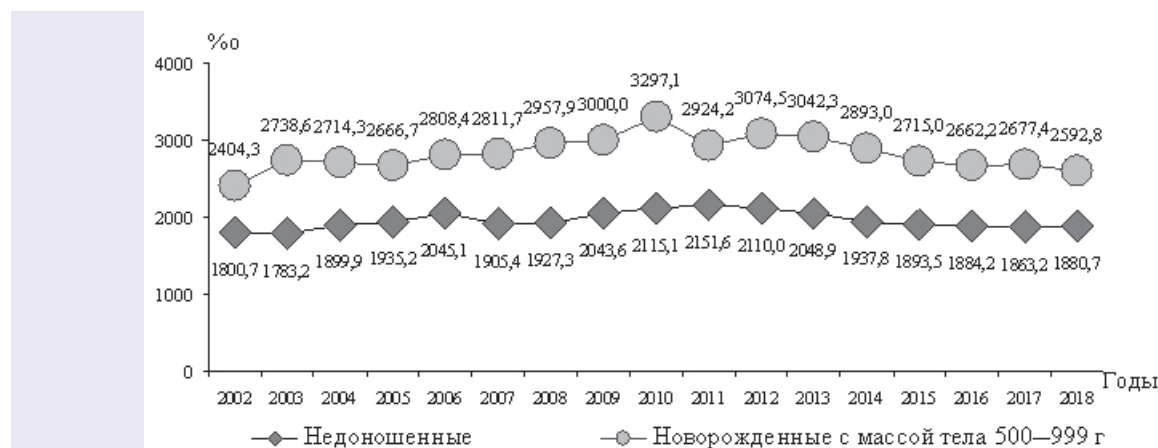


Рис. 3. Заболеваемость недоношенных и детей с массой тела 500–999 г в Республике Беларусь за период 2002–2018 гг. (составлено автором).

Fig. 3. Indicators of morbidity of premature babies and children with a body weight of 500–999 g in the Republic of Belarus for the period 2002–2018 (composed by the author).



Рис. 4. Заболеваемость отдельными нозологическими формами у недоношенных детей за 2002–2018 гг. (составлено автором).
Fig. 4. The incidence of certain nosological forms in premature infants for the years 2002–2018 (composed by the author).

к уменьшению частоты развития внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах ($R^2=0,68$; $p>0,05$), стабилизация заболеваемости инфекциями, специфичными для перинатального периода ($R^2=0,33$; $p>0,05$). Наиболее частым заболеванием у недоношенных детей был синдром респираторного расстройства со значительным ростом показателя в динамике анализируемого периода ($R^2=0,84$; $p<0,05$). У новорожденных с массой тела 500–999 г данная патология (P22, P24–P28) в 2018 г. составила 850,5‰ без статистически значимых различий на протяжении анализируемого периода с 2002 г. ($R^2=0,27$; $p>0,05$). Динамика заболеваемости врожденной пневмонией (P23) у детей этой категории имела разнонаправленные характеристики. За период 2002–2009 гг. отмечались рост показателя с 117,0 до 263,4‰ ($R^2=0,77$; $p<0,05$) и дальнейшее снижение к 2018 г. до 123,7‰ ($R^2=0,75$; $p>0,05$).

По данным Росстата, в 2019 г. заболеваемость недоношенных, родившихся с массой тела 1000 г и более, респираторными нарушениями, возникшими в перинатальном периоде, составила 515,9‰, включая вро-

жденную пневмонию (82,3‰). Среди живорожденных с массой тела 500–999 г частота дыхательных расстройств регистрировалась на уровне 691,4‰, включая врожденную пневмонию (227,8‰) [9].

Для анализа клинической эффективности лечебно-диагностических мероприятий у недоношенных детей при заболеваниях перинатального периода используются показатели смертности, которые характеризуют тяжесть течения и качество лечения. Республиканский показатель смертности недоношенных детей уменьшился в 4 раза и с максимального 2,79‰ в 2002 г. достиг минимального уровня к 2018 г. – 0,65‰ ($R^2=0,77$; $p>0,05$; рис. 5). Интенсивно показатель снижался за 2002–2009 годы ($R^2=0,95$; $p>0,05$) и стабилизировался последние 9 лет ($R^2=0,07$; $p>0,05$), чему способствовало внедрение разноуровневой организации перинатальной помощи и централизация ранних преждевременных родов в специализированных учреждениях с современным оборудованием и высококвалифицированными специалистами, разработка и практическая реализация здоровьесобудующих технологий выхаживания недоношенных детей.

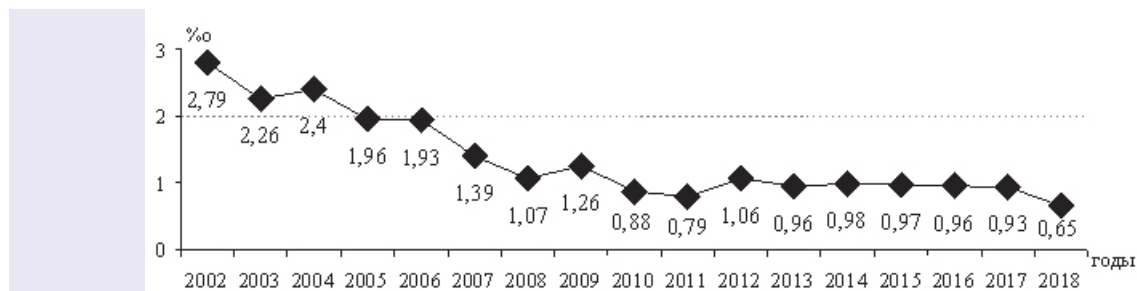


Рис. 5. Смертность недоношенных детей в Республике Беларусь за 2002–2018 гг. (составлено автором).
Fig. 5. Mortality Rates of premature babies in the Republic of Belarus for 2002–2018 (composed by the author).

Смертность среди новорожденных с массой тела 500–999 г за анализируемый период 2002–2018 гг. сократилась в 5 раз ($R^2=0,78$; $p>0,05$) с 590,4‰ до 118,6‰. Наиболее интенсивное снижение отмечалось в 2002–200 гг. ($R^2=0,95$; $p>0,05$) и стабилизировалось ($R^2=0,04$; $p>0,05$) последние 9 лет.

Показатели выживаемости и смертности глубоко недоношенных новорожденных зависят не только от их массы тела и гестационного возраста, но и от пола, многоплодности, родового применения кортикостероидов, а также тяжести дыхательных расстройств и индекса оксигенации [18–20]. По данным Росстата, в 2019 г. смертность детей с массой тела 1000 г и более в родовспомогательных учреждениях составила 10,08 на 1000 живорожденных недоношенных, а среди младенцев с массой тела 500–999 г в первые 0–6 сут – 135,6‰ [9].

Выводы

1. Доля недоношенных в Республике Беларусь стабилизировалась на уровне 4,2–4,5% с увеличением к 2016 г. абсолютного числа таких детей, включая рожденных с массой тела менее 1500 г.
2. Соотношение абсолютного числа живого и мертворожденных с экстремально низкой массой за последние годы многократно превысило таковое на начальном этапе анализируемого периода ($p<0,05$).
3. Выживаемость до 1 года младенцев с массой тела 500–999 г при рождении увеличилась за период 2002–2016 гг. в 2 раза, максимальная выживаемость (81,5%) регистрировалась в 2018 г.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Демографический ежегодник Республики Беларусь, 2019. Доступно на <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bfla9801c64e20888661f.pdf> [Demographic Yearbook of the Republic of Belarus, 2019 (in Russ.)] Available at <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bfla9801c64e20888661f.pdf>
2. Кешисьян Е.С., Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Куринная О.С. и др. Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64 (6):39–44. [Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Sakharova E.S., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kurinnaya O.S. et al. Algorithm of diagnostics of cognitive functions development violation in children born extremely premature. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64 (6):39–44. (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-39-44
3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 января 2010 года №52 «Об утверждении Положения о разноуровневой системе перинатальной помощи и порядке ее функционирования в Республике Беларусь». Доступно на <https://mybiblioteka.su/6-63442.html>. [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 52 of January 23, 2010 «On Approval of the Regulations on the Multi-level System of Perinatal Care and the Procedure for its Functioning in the Republic of Belarus» (in Russ.)]. Available at <https://mybiblioteka.su/6-63442.html>
4. EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT (2013). The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010 [European Perinatal Health Report]. Euro-peristat.com. (electronic resource). Available at <http://www.europeristat.com> (accessed May 2013).
5. Tielsch J.M. Global Incidence of Preterm Birth. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2015; 81: 9–15. DOI: 10.1159/000365798
6. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A-B., Narwal R. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012; 379 (9832): 2162–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4
7. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J., Driscoll A.K., Mathews T.J. Births: Final Data for 2015. Natl Vital Stat Rep 2017; 66 (1): 1
8. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J., Driscoll A.K., Drake P. Births: Final Data for 2017. Natl Vital Stat Rep 2018; 67 (8): 1–50.
9. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: Стат. сб. 2019/Росстат. Доступно на <https://mednet.ru/images/materials/statisti->

- ka/2020/2020_v2/13_osnovnye_pokazateli_zdorovya_materi_i_rebenkadeyatelnost_sluzhby_ohrany_detstva_i_rodovspomozheniya_2019_4c683.doc [Main indicators of maternal and child health, activities of the Child Protection and Maternity Services in the Russian Federation: Stat. sat. 2019 / Rosstat (in Russ.)] Available at https://mednet.ru/images/materials/statistika/2020/2020_v2/13_osnovnye_pokazateli_zdorovya_materi_i_rebenkadeyatelnost_sluzhby_ohrany_detstva_i_rodovspomozheniya_2019_4c683.doc
10. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. November 2018. Available at https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_Euro-Peristat.pdf.
 11. Байбарина Е. Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии 2011; 10 (1), 17–20. [Bajbarina E. N., Sorokina Z.H. Pregnancy outcomes at 22–27 weeks in medical institutions of the Russian Federation. Voprosy sovremennoi pediatrii 2011; 10 (1): 17–20. (in Russ.)]
 12. Байбарина Е.Н., Десятьев Д.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(6): 6–9. [Bajbarina E.N., Degtyarev D.N. Transition to new rules for registering the birth of children in accordance with the criteria recommended by the World Health Organization: historical, medico-economic and organizational aspects. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 56(6): 6–9 (in Russ.)]
 13. Суханова Л.П. Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения (По данным анализа статистических форм №№13, 14, 32). Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2013; 3: 1–30. Доступно на <http://vestnik.mednet.ru>. [Sukhanova L.P. Outcome of pregnancy and perinatal losses at new criteria of birth (According to the analysis of the №№ 13, 14, 32 statistical forms)). Electronic scientific journal Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2013; 3: 1–30. (in Russ.)]
 14. Сахарова Е.С., Кешисьян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 15–19. [Saharova E.S., Keshishjan E.S., Aljamovskaja G.A. Prematurity as a medical and social health problem. Part 1. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62 (3): 15–19. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19
 15. Шевицова К.Г., Моисеева К.Е., Березкина Е.Н. Некоторые результаты оценки работы отделений патологии новорожденных в северо-западном федеральном округе. Бюллетень науки и практики 2018; 12(4): 153–160. [Shevcova K.G., Moiseeva K.E., Berezkina E.N. Some results of the evaluation of the work of neonatal pathology departments in the North-Western Federal District. Bjulleten' nauki i praktiki 2018; 12(4): 153–160. (in Russ.)]
 16. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми первого года жизни. М.: Медпрактика-М, 2006; 148. [Demyanova T.G., Grigoryants L.Y., Avdeeva T.G. Follow-up of ELWB infant during the first year of their life. Moscow: Medpraktika-M, 2006; 148. (in Russ.)]
 17. Боронина И.В., Неретина А.Ф., Попова И.Н. Динамика выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 г. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(1): 27–31. [Boronina I.V., Neretina A.F., Popova I.N. The dynamics of the survival rate of children with very low and extremely low birth weight in the Voronezh region from 2008 to 2012. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(1): 27–31. (in Russ.)]
 18. Tyson J.E., Parikh N.A., Langer J., Green C., Higgins R.D. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. N Engl J Med 2008; 358(6): 1672–1681. DOI: 10.1056/NEJMoa073059
 19. Ambalavanan N., Carlo W.A., Tyson J.E., Langer J.C., Walsh M.C., Parikh N.A. et al. Outcome trajectories in extremely preterm infants. Pediatrics 2012; 130(1): 115–125. DOI: 10.1542/peds.2011-3693
 20. Medlock S., Ravelli A.C., Tamminga P., Mol B.W., Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. PLoS One 2011; 6(9): 234–241. DOI: 10.1371/journal.pone.0023441

Поступила: 24.12.20

Received on: 2020.12.24

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Болезнь Данона у детей: взгляд детского кардиолога

Л.А. Гандаева¹, Е.Н. Басаргина^{1,2}, О.П. Жарова¹, К.А. Зубкова¹, А.А. Пушков¹, В.Г. Каверина¹,
В.И. Барский¹, А.П. Фисенко¹, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Danon disease in children: view of a pediatric cardiologist

L.A. Gandaeva¹, E.N. Basargina^{1,2}, O.P. Zharova¹, K.A. Zubkova¹, A.A. Pushkov¹, V.G. Kaverina¹,
V.I. Barsky¹, A.P. Fisenko¹, K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²Filatov Clinical Institute of Children's Health of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Болезнь Данона — редкое наследственное заболевание с преимущественным поражением сердца и скелетной мускулатуры. Болезнь Данона относится к лизосомным болезням накопления, имеет тяжелое, прогрессирующее течение и нередко приводит к раннему летальному исходу. Основной причиной болезни Данона служат мутации в гене *LAMP2*, расположенного в хромосомной области Xq24–q25. Тип наследования болезни Данона — X-сцепленный доминантный, у женщин наблюдается более мягкий фенотип с поражением сердца в старшем возрасте. Впервые заболевание было описано у мальчиков с кардиомиопатиями, тяжелым поражением мышц и умственной отсталостью. В статье представлен обзор современных представлений о болезни Данон и клинические наблюдения отделения кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, где с 2014 по 2020 г. под наблюдением находились 5 пациентов мужского пола, средний возраст постановки диагноза 13,2 года. При лабораторном обследовании у 3 больных отмечалось значительное повышение маркера сердечной недостаточности (NT-proBNP) — более 5 тыс. пг/мл, у 4 — повышение внутриклеточных ферментов более 2,5 норм. На электрокардиограмме у всех пациентов зарегистрирован феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта. При эхокардиографии у 1 ребенка отмечено редкое сочетание гипертрофии миокарда и зон некомпактного миокарда левого желудочка. У 2 пациентов имелось сочетание гипертрофического и дилатационного фенотипов со снижением фракции выброса по данным эхокардиографии и выраженного фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца, что клинически проявлялось рефрактерной к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточностью и потребовало направления пациентов на трансплантацию сердца.

Ключевые слова: дети, болезнь Данон, *LAMP2*, кардиомиопатия, дилатационный фенотип, гипертрофический фенотип.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Зубкова К.А., Пушков А.А., Каверина В.Г., Барский В.И., Фисенко А.П., Савостьянов К.В. Болезнь Данона у детей: взгляд детского кардиолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(3): 110–117. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–110–117

Danon disease is a rare hereditary disease with predominant damage to the heart and skeletal muscles. Danon disease is referred to lysosomal storage disorders with severe, progressive course and it often leads to an early mortality. The main cause of Danon disease is the mutations in the *LAMP2* gene in the Xq24–q25 chromosome region. Danon disease has X-linked dominant nature of inheritance; women have a milder phenotype with older heart damage. For the first time the disease was described in boys with cardiomyopathy, severe skeletal myopathy and intellectual deficiency. The article presents up-to-date review on Danon disease and case reports of the cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health, where 5 male patients were observed from 2014 to 2020, and the average age at diagnosis — 13,2 years. During the lab examination three patients demonstrated a significant increase of the heart failure marker (NT-proBNP) — more than 5 thousand pg/ml, the intracellular enzymes was more than 2,5 norms in 4 patients. The Wolff–Parkinson–White phenomenon is recorded in all patients on the ECG. Echocardiography in one patient showed a rare combination of myocardial hypertrophy and non-compact left ventricular myocardium. 2 patients had a combination of hypertrophic and dilated phenotypes with a reduced ejection fraction on Echo and severe myocardial fibrosis on MRI of the heart, which clinically manifested with chronic heart failure refractory to drug therapy, which required heart transplantation.

Key words: children, Danone disease, *LAMP2*, cardiomyopathy, dilated phenotype, hypertrophic phenotype.

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zharova O.P., Zubkova K.A., Pushkov A.A., Kaverina V.G., Barsky V.I., Fisenko A.P., Savostyanov K.V. Danon disease in children: view of a pediatric cardiologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66(3): 110–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–110–117

Болезнь Данона — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие отложения гликогена в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры в результате нарушения функции лизосомассоциированного мембранного протеина 2-го типа (*LAMP2*) [1].

Ген *LAMP2* состоит из 9 экзонов, кодирующих 3 изоформы белка *LAMP2*: 2A, 2B, 2C. Основ-

ным патогенетическим фактором болезни Данона является изоформа *LAMP2B*, которая экспрессируется в скелетных мышцах и миокарде [2, 3]. Большинство мутаций гена *LAMP2* затрагивают все 3 изоформы, однако только для изоформы *LAMP2B* зарегистрированы изоформспецифические мутации гена *LAMP2*: c.1097_1098del, c.1137_1140delinsTATAGCTGGTCCCAAT, c.1150G>C,

с.1201A>G и с.1204A>T [4]. В настоящее время в базе данных HGMD содержатся 83 патогенных варианта гена *LAMP2*, описанные у пациентов с болезнью Данона [5].

Согласно данным R.S. D'souza и соавт. [6], при молекулярно-генетическом обследовании 68 пациентов с болезнью Данона выявлено следующее: у 21 пациента (13 мужчин и 8 женщин) нонсенс-мутации, у 20 (12 мужчин и 8 женщин) — мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, у 19 (12 мужчин и 7 женщин) — мутации, оказывающие влияние на сплайсинг. Крупные делеции и дупликации отмечены у 7 и миссенс-мутации — у 5 мужчин. Практически все мутации выявлены *de novo*, при этом наиболее частая мутация — патогенный вариант с.928G>A, приводящий к скипингу экзона 7 [6].

При сопоставлении клинических проявлений и молекулярно-генетических данных у 68 пациентов с мутациями гена *LAMP2* установлено, что у лиц с мутациями, вызывающими преждевременную терминацию трансляции, а также с крупными делециями заболевание протекает значительно тяжелее, чем у больных с миссенс-мутациями. Самый ранний возраст появления симптомов наблюдался у пациентов с нонсенс-мутациями, мутациями сдвига рамки считывания и крупными делециями/дуплика-

циями соответственно: у мужчин $13,5 \pm 4,9$, $12,1 \pm 8,4$ и $12,3 \pm 7,5$ года, у женщин $29,9 \pm 10,0$ и $21,6 \pm 11,9$ года (нет данных о возрастных особенностях дебюта у женщин с крупными делециями/дупликациями). Мутации сплайсинга приводили к более позднему появлению симптомов у мужчин и женщин: $15,4 \pm 8,1$ ($p=0,31$) и $37,3 \pm 12,3$ года ($p=0,059$) соответственно. При миссенс-мутациях показан самый поздний возраст дебюта заболевания у мужчин: $47,6 \pm 19,1$ года ($p=0,015$) [6].

Классическое представление о болезни Данона включает клиническую триаду: кардиомиопатия, скелетная миопатия и интеллектуальная недостаточность. При этом могут вовлекаться другие органы и системы: печень, легкие, орган зрения [6–8]. Кардиомиопатия развивается у мужчин с преимущественным формированием гипертрофического фенотипа, тогда как у женщин чаще формируется дилатационный фенотип [9].

У мужчин заболевание манифестирует раньше и протекает тяжелее, чем у женщин. Самый ранний возраст дебюта болезни Данона описан у мальчика 4 мес жизни: мышечная гипотония, кардиомегалия, гипертрофия миокарда с обструкцией (градиент 90 мм рт.ст.) и проявлениями сердечной недостаточности (потливость, тахипноэ, одышка и тахикардия). В возрасте 4 лет появился когнитивный дефицит, дебютировал синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта [10].

Кардиомиопатия при болезни Данона обычно манифестирует гипертрофическим фенотипом с сохранной фракцией выброса и нормальными полостями сердца [11]. Однако в динамике полости сердца расширяются, снижается глобальная и локальная сократимость [12]. В зависимости от выраженности заболевания толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка могут достигать колоссальных размеров. Трансплантация сердца неизбежна для большинства пациентов мужского пола с болезнью Данона во второй декаде жизни [13]. По данным литературы, средний возраст первых симптомов, трансплантации сердца и летального исхода составляет 12,1, 17,9 и 19,0 года у мужчин и 27,9, 33,7 и 34,6 года у женщин соответственно [14].

При электрокардиографии у пациентов с болезнью Данона в 69% случаев отмечается синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта), что статистически значимо чаще, чем при идиопатической или семейной гипертрофической кардиомиопатии. В связи с этим ряд авторов признают синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта убедительным критерием болезни Данона [15]. При магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием выявляются участки фиброза вследствие более медленного вымывания контрастного вещества [16–18].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-0890-7849
e-mail: gandaeva@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0144-2885
Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

Жарова Ольга Павловна — мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4221-8406

Зубкова Кира Алексеевна — клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-3534-8539

Пушков Александр Алексеевич — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6648-2063

Каверина Валентина Геннадьевна — мл. науч. сотр., врач-педиатр Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-7784-2837

Барский Владимир Ильич — к.м.н., науч. сотр., врач рентгенолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-1267-1517

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., дир. Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8586-7946

Савостьянов Кирилл Викторович — к.б.н., рук. центра фундаментальных исследований в педиатрии, зав. лабораторией молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4885-4171
119296 Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Для болезни Данона характерно поражение скелетной мускулатуры, чаще вовлечены проксимальные отделы мышц верхних и нижних конечностей, шеи [19]. У пациентов наблюдается диффузная мышечная гипотония и снижение мышечной силы на $60 \pm 5\%$ по сравнению со здоровой контрольной группой [20].

У пациентов с болезнью Данона отмечаются трудности в обучении, нарушение памяти, когнитивный дефицит. Снижение зрения и вовлечение сетчатки в виде потери пигмента в пигментном эпителии описаны у 69% больных мужчин [21].

Результаты лабораторных исследований при болезни Данона отражают повреждение миоцитов, что характеризуется повышением в крови уровня тропонина I, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатининфосфокиназы (КФК), фракции МБ креатининфосфокиназы (КФК-МБ). Тяжесть сердечной недостаточности коррелирует с увеличением концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Синтетическая функция печени обычно остается нормальной, о гепатомегалии сообщается в 35% случаев [22].

В связи с существенным разнообразием клинических особенностей молекулярно-генетическое обследование становится в настоящее время ключевым диагностическим критерием болезни Данон [23].

Приводим собственные клинические наблюдения.

За период с 2014 по 2020 г. в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ у 5 пациентов мужского пола в возрасте от 7 до 16 лет диагностирована болезнь Данона. На момент поступления в отделение клиническая картина варьировала от бессимптомного течения до трансформации гипертрофического фенотипа в дилатационный с формированием хронической сердечной недостаточности с угрожающими жизни нарушениями ритма сердца. У 2 пациентов наследственность была отягощена по женской линии (у мамы и у бабушки проба́нда), что проявлялось нарушениями ритма сердца. У детей были жалобы на утомляемость при физической нагрузке, приступы мышечной слабости, боли в ногах, в 2 случаях — приступы учащенного сердцебиения. В таблице представлена сводная характеристика основных клинических и лабораторно-инструментальных данных, а также приведены результаты молекулярно-генетического исследования.

До поступления в кардиологическое отделение 4 детей наблюдались кардиологом по поводу гипертрофической кардиомиопатии, 1 пациент — гастроэнтерологом с диагнозом «аутоиммунный гепатит» и получал терапию цитостатиками и глюкокортикостероидами. У пациента №4 в дебюте заболевания наблюдались судорожный синдром, апноэ, задержка моторного развития; у 4 пациентов — когнитивный

дефицит разной степени выраженности и у всех — нарушение зрения (миопия, астигматизм).

При осмотре у всех пациентов отмечены мышечная гипотония и снижение силы мышц, у 3 мальчиков границы сердца были расширены, определялся «сердечный горб». Наблюдалась брадикардия, у 2 детей — нарушения ритма сердца (пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии). В одном случае выявлена гепатоспленомегалия.

В биохимическом анализе крови у всех пациентов регистрировалась повышенная активность внутриклеточных ферментов. Повышение уровня NT-proBNP в крови отмечено у всех детей, кроме пациента №2. По данным электрокардиографии, во всех случаях выявлен феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта, у 2 пациентов на фоне брадикардии — желудочковая аритмия градации 4–5 по Lown. Пациенту №4 неоднократно осуществлялась радиочастотная абляция без эффекта, по результатам биопсии миокарда был выставлен диагноз «болезнь Помпе».

По данным эхокардиографии, у всех больных имелась гипертрофия миокарда левого желудочка, у 2 — бивентрикулярная гипертрофия, у 1 — сочетание гипертрофии с некомпактным миокардом. Смешанный фенотип (гипертрофический + дилатационный) со снижением сократительной способности миокарда отмечен у 2 пациентов старшего возраста (15 лет 5 мес и 16 лет). По данным магнитно-резонансной томографии у 2 детей с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности отмечены фиброзные изменения, в объеме 50–80% гипертрофированного миокарда, у 2 эти изменения были минимальны, а у ребенка 7 лет, поступившего в дебюте заболевания, фиброзных изменений не выявлено.

С учетом данных анамнеза, сочетания клинических критериев (мужской пол, кардиомиопатия как гипертрофического, так и смешанного фенотипа, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, брадикардия, когнитивный дефицит), лабораторных изменений (синдром цитолиза, высокий уровень NT-proBNP) у всех детей было предположено заболевание из группы болезней накопления. По результатам молекулярно-генетического исследования у всех пациентов выявлены мутации в гене *LAMP2*.

Приводим описание клинического случая (пациент №1). Мальчик 15 лет 5 мес госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» впервые с жалобами на снижение толерантности к нагрузке, учащенное сердцебиение, повышенную потливость. Родословная по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощена. Ранний анамнез без особенностей. При осмотре в отделении отмечались выбухание области сердца, расширение границ сердца, аритмичные тоны, мышечная дистония.

Таблица Данные клинической картины, лабораторно-инструментальные показатели и результаты молекулярно-генетического исследования 5 пациентов с болезнью Данона

Table Clinical presentation, lab, molecular-genetic tests and instrumental examinations of the 5 patients with Danon disease

Признаки	Пациент №1 (15 лет)	Пациент №2 (7 лет)	Пациент №3 (8 лет)	Пациент №4 (16 лет)	Пациент №5 (11 лет)
Клинические данные					
Возраст появления жалоб, годы	12	7	3	1	9
Возраст постановки диагноза	15 лет 5 мес	7 лет 6 мес	7 лет	16 лет 1 мес	11 лет
Отягощенная по заболеваниям сердца наследственность	—	+	—	+	—
Когнитивная недостаточность	—	+	+	+	+
Патология органа зрения	+	+	+	+	+
Лабораторные данные:					
NT-proBNP, пг/мл, (норма <62)	6324	98,27	Нет реагента	6141	4948
КФК-МБ, нг/мл, (норма <5,2)	8,4	1,7	Нет реагента	Нет реагента	4,2
КФК, ед/л (норма 25–194)	112	537	788	945	1029
ЛДГ, ед/л, (норма 91–225)	471	666	952	753	785
АсАТ, ед/л, (норма <42)	58,7	180,5	289	245	286,8
АлАТ, ед/л, (норма <40)	23,9	143,6	261	184	198,7
Электрокардиография:					
постоянный WPW	+	+	+	+	+
НРС	+	—	—	+	—
Эхокардиография:					
КДР ЛЖ, Z-score	3,6	0,79	–2,4	6,3	–2,6
МЖП, Z-score	8, соотношение компактного и некомпактного слоя 2,8	3,3	12,4	12,5	10,58
ЗСЛЖ, Z-score	6	5,5	12,2	5,2	8,9
Обструкция ВОЛЖ	—	—	—	—	—
ФВ ЛЖ, %	31–40	80	92	20	72
Рентгенография органов грудной клетки обзорная					
КТИ, %	62	58	72	69	55
МРТ сердца с внутривенным контрастированием					
Фиброз, %	80	—	Минимально	50	Минимально
Молекулярно-генетическое исследование					
Нуклеотидный вариант	c.928G>A	c.2T>C	c.733C>T	c.893_923del	c.889_891del
Аминокислотный вариант	p.(V310I)	p.?	p.(Q245*)	p.(E298Afs*38)	p.K297del
Оценка варианта	Патогенный [7]	Патогенный*	Патогенный*	Патогенный*	Вероятно патогенный*
Исход заболевания, возраст					
Исход заболевания, возраст	Летальный, 15 лет 10 мес	Продолжено наблюдение	Трансплантация сердца в возрасте 14 лет	Летальный, 16 лет 8 мес	Продолжено наблюдение

Примечание. КФК-МБ — фракция МВ креатинфосфокиназы; КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АлАТ — аланин-аминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; WPW — феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта; НРС — нарушения ритма сердца; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ВОЛЖ — выводной отдел левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КТИ — кардиоторакальный индекс. *В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК [24].

При электрокардиографии (рис. 1) выявлены полная блокада правой ножки и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда обоих желудочков; парциальный синдром преждевременного возбуждения желудочков; 2510 эктопических желудочковых комплекса, пробежка желудочковой тахикардии из 3 кардиоциклов с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 147–197 уд/мин, 103 парные экстрасистолы, 27 пароксизмов предсердной тахикардии от 3 до 10 комплексов с ЧСС от 93 до 160 уд/мин. По данным эхокардиографии (рис. 2) расширение камер сердца (Z-score: левое предсердие 3,5, правое предсердие 4,5, левый желудочек 3,6), снижение фракции выброса левого желудочка (27% по Симпсону), бивентрикулярная гипертрофия (передняя стенка правого желудочка 12 мм, межжелудочковая перегородка Z-score 8, зад-

няя стенка левого желудочка Z-score 6), зона некомпактного миокарда в медиальном сегменте левого желудочка (коэффициент 2,8).

Данные магнитно-резонансной томографии сердца представлены на рис. 3 и 4. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня NT-proBNP (6324 пг/мл при норме 63 пг/мл), КФК-МФ (8,4 нг/мл при норме 5,2 нг/мл) и ЛДГ (471 ед/л при норме 91–225 ед/л).

Методом массового параллельного секвенирования были исследованы таргетные области 408 генов, включенных в кардиологическую панель, разработанную нами для диагностики синдромальных и несиндромальных форм кардиомиопатий и различных нарушений ритма сердца [23]. В экзоне 7 гена *LAMP2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант с.928G>A в гемизиготном состоянии, приводящий к амино-

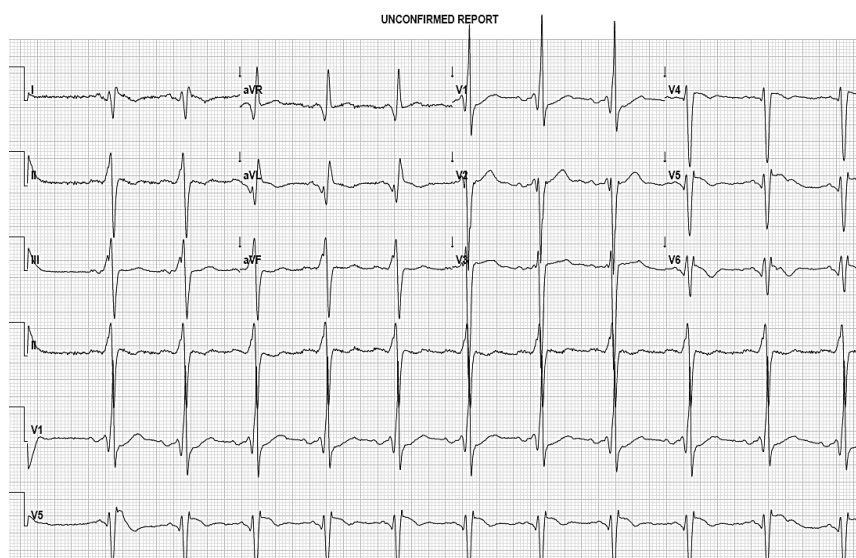


Рис. 1. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 68–71 уд/мин, PQ до 160 мс, QTc 538 мс, дельта-волна (красные стрелки).

Fig. 1. ECG: sinus rhythm, 68–71 beats per min, PQ up to 160 mc QTc 538mc, delta-wave (red arrows).

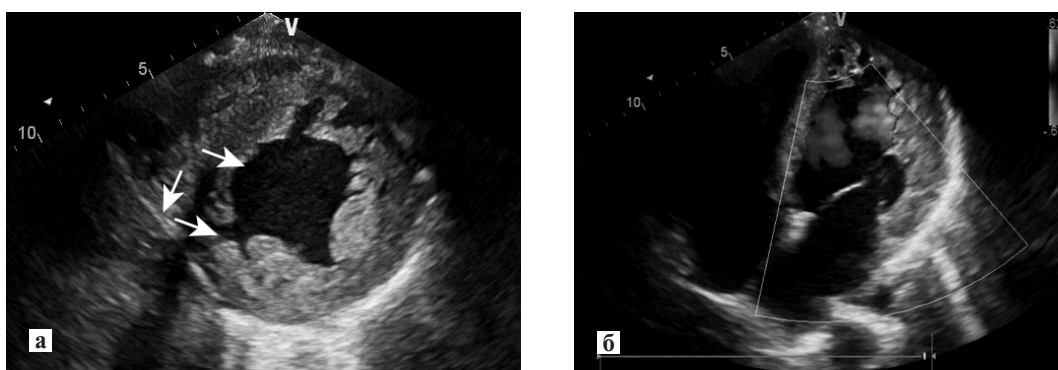


Рис. 2. Эхокардиограмма: проекция короткой оси левого желудочка (а) и четырехкамерная позиция (б). Визуализируются лакуны практически на всех стенках левого желудочка (красные стрелки), а также неоднородность структуры миокарда и утолщение задней стенки левого желудочка.

Fig. 2. Echocardiography: short axis view of left ventricle (a) and long axis four-chamber view (b). Lacunas are visualized on almost all left ventricle walls (red arrows), as well as inhomogeneous myocardial structure and thickening of the posterior wall of left ventricle.

кислотному варианту p.V310I. Нуклеотидный вариант описан ранее у пациентов с болезнью Данона [9]. Ребенок направлен на трансплантацию сердца.

Обсуждение

Болезнь Данона относится к наиболее часто диагностируемым болезням обмена, ассоциированным с гипертрофической кардиомиопатией. Диагностическая сложность обусловлена вариабельностью клинической картины, отсутствием четких лабораторно-инструментальных критериев, а также низкой информированностью по данной нозологии детских кардиологов и педиатров.

Представленные клинические примеры демонстрируют долгий «путь» к диагнозу, притом что дети наблюдались специалистами. Трудно определить время дебюта болезни, так как она длительно течет бессимптомно. Врачи, ориентируясь на активные жалобы пациента, диагностируют либо кардиомиопатию, либо гепатит. Пациенту №4 кардиологом был установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии и синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, имелось неоднократное безуспешное хирургическое лечение аритмии. Клинический случай пациента №3 демонстрирует вариант поздней постановки диагноза с длительным наблюдением гастроэнтерологом в связи с синдромом цитолиза, гепатоспленомегалией и фиброзом печени, что было расценено как аутоиммунный гепатит с неэффективным лечением глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Опираясь на данные литературы и собственный опыт, хотим отметить, что время постановки диагноза нередко совпадает с периодом, когда у детей наблюдается быстро прогрессирующее ухудшение состояния. Так, у всех детей с момента наблюдения кардиологом диагностирован гипертрофический фенотип кардиомиопатии, однако в динамике, к моменту постановки диагноза болезни Данона (пациенты №1 и №4), сформировалась тяжелая хроническая сердечная недостаточность на фоне нарастающей дилатации камер сердца и снижения фракции выброса левого желудочка, с угрожающими жизни нарушениями ритма сердца и фиброзной трансформацией. Прогрессирующее нарушение гемодинамики именно у этих двух пациентов сопровождалось значительным повышением уровня NT-proBNP, определяя тяжесть состояния и исход заболевания. У обоих подростков не получено положительного ответа на медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности, в том числе на антиаритмическую терапию. Оба мальчика направлены на трансплантацию сердца, которая не состоялась в связи с внезапной смертью в период нахождения в листе ожидания.

Анализ молекулярных данных показал, что у 4 из 5 пациентов мутации не были описаны ранее, что может указывать на низкий уровень генетической

диагностики болезни Данона. У пациентов №2, №3 и №4 с ранним дебютом заболевания (7 лет, 3 года и 1 год соответственно) и гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии без обструкции выводного отдела левого желудочка выявлены мутации, приводящие к потере стартового кодона, преждевременной терминации трансляции и делеции аминокислоты соответственно.

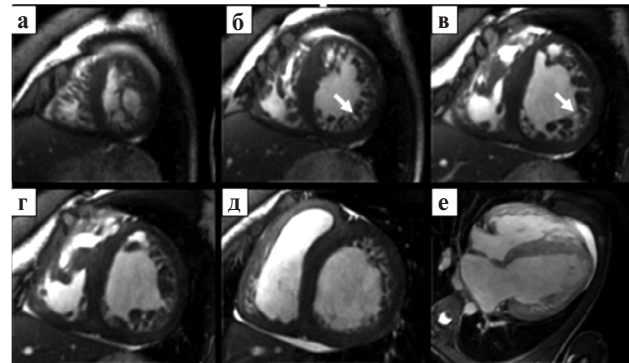


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием.

а–д — кинорежим на разных уровнях, короткая ось; е — кинорежим, четырехкамерная проекция. Определяется гипертрофия миокарда левого желудочка и некомпактный миокард левого желудочка. Стрелки — некомпактный миокард.

Fig. 3. Heart MRI with intravenous contrast administration. а–д — images at different levels, short axis, е — four-chamber view. There are determined myocardial hypertrophy of left ventricle and noncompaction left ventricle. Arrows — noncompaction myocardium of left ventricle.

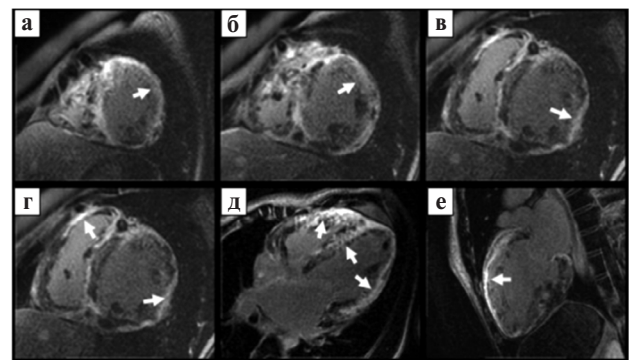


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием.

а–г — отсроченное контрастирование на разных уровнях, короткая ось; д — отсроченное контрастирование, четырехкамерная проекция; е — отсроченное контрастирование, двухкамерная проекция. Определяются протяженные участки гиперинтенсивного («белого») сигнала в миокарде левого и правого желудочков, расположенные трансмурально и хаотично — структурные изменения — стрелки.

Fig. 4. Heart MRI with intravenous contrast. а–г — late contrast enhancement at different levels, short axis; д — late contrast enhancement, four-chamber view; е — delayed contrasting, two-chamber projection. The prolong regions of hyperintensive (“white”) signal in myocardium of left and right ventricles localizing transmural and disorderly — structural changes (arrows) are identified.

Дифференциальная диагностика болезни Данона проводится с другими наследственными заболеваниями, протекающими с поражением скелетной мускулатуры, кардиомиопатиями, нарушением когнитивных функций. Это прежде всего болезнь Помпе, гликогенассоциированная кардиомиопатия, вызванная мутациями в гене *PRKAG2* (синдром *PRKAG2*), структурные миопатии и мышечные дистрофии, протекающие с кардиомиопатией.

Специфическая терапия болезни Данона в настоящее время не разработана. Лечение направлено на купирование проявлений сердечной недостаточности и предупреждение угрожающих жизни аритмий, компенсирование мышечной слабости и когнитивных нарушений путем сочетания оптимальной медикаментозной терапии, своевременной имплантации кардиовертера-дефибриллятора, проведения трансплантации сердца и реабилитационных мероприятий [19]. Профилактикой болезни Данона служит медико-генетическое консультирование семей, отягощенных случаями этого заболевания с возможным проведением дородовой и преемплаци-

тационной диагностики у пораженных членов семьи, а также бессимптомных носителей.

Заключение

Болезнь Данона сложное с точки зрения диагностики заболевание, не имеющее четких лабораторно-инструментальных критериев и выявляющееся зачастую случайно, в том числе врачами смежных специальностей, что требует в первую очередь настоятельности педиатров и детских кардиологов.

Наиболее тяжело данное заболевание протекает у лиц мужского пола, поэтому при сочетании гипертрофической кардиомиопатии с синдромом предвзбуждения на электрокардиограмме и увеличением концентрации внутриклеточных ферментов, особенно у мальчиков и мужчин молодого возраста, всегда следует проводить дифференциальную диагностику болезни Данона, что реализуется путем молекулярно-генетического исследования. Кроме того, генетическое исследование позволяет прогнозировать течение болезни Данона и осуществлять медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011; 13(6): 563–568. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795
2. Endo Y., Furuta A., Nishino I. Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency. *Acta Neuropathol* 2015; 129(3): 391–398. DOI: 10.1007/s00401-015-1385-4.
3. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(3): 26–30. [Leontyeva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 26–30. (In Russ.)]
4. Rowland T.J., Sweet M.E., Mestroni L., Taylor M.R.G. Danon disease – dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. *J Cell Sci* 2016; 129: 2135–2143. DOI:10.1242/jcs.184770.
5. Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> Ссылка активна активна на 05.04.2021.
6. D'souza R.S., Levandowski C., Slavov D., Graw S.L., Allen L.A., Adler E. et al. Danon Disease: Clinical Features, Evaluation, and Management. *Circ Heart Fail* 2014; 7(5): 843–849. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105.
7. Nishino I., Fu J., Tanji K., Yamada T., Shimojo S., Koori T. et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *J Nature* 2000; 24; 406(6798): 906–10. DOI: 10.1038/35022604
8. Danon M.J., Oh S.J., DiMauro S., Manaligod J.R., Eastwood A., Naidu S., Schliselfeld L.H. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31(1): 51–7. DOI: 10.1212/wnl.31.1.51.
9. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(24): 2761–2796. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e230
10. Bertini E., Donati M.A., Broda P., Cassandrini D., Petrini S., Dionisi-Vici C. et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the same LAMP-2 gene mutation. *Neuropediatrics* 2005; 36(5): 309–13. DOI: 10.1055/s-2005-872844.
11. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson W.H. Jr., Saul J.P., Perez Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
12. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., Austin E.D., Dipchand A.I., Everitt M.D. et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140(1): e9–e68. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000682.
13. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K., Oh S.J., Takahashi M., Mora M. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58(12): 1773–8. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1773
14. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M., Haas T.S., Spirito P., Wright G.B. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301(12): 1253–9. DOI: 10.1001/jama.2009.371.
15. Marriott H.J. Electrocardiographic abnormalities, conduction disorders and arrhythmias in primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 99–114. DOI: 10.1016/S0033-0620(64)80013-X.
16. Nucifora G., Miani D., Piccoli G., Proclemer A. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Danon Disease. *Cardiology* 2012; 121(1): 27–30. DOI: 10.1159/000336448.
17. Dara B.S., Rusconi P.G., Fishman J.E. Danon disease: characteristic late gadolinium enhancement pattern on cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiol Young* 2011; 21(06): 707–709. DOI: 10.1017/s1047951111000564.
18. Rigolli M., Kahn A., Brambatti M., Contijoch F., Adler E. Cardiomyopathy characterization and risk stratification by cardiac magnetic resonance in danon disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (11 Supplement 1): 1681. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)32308-1

19. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия (болезнь Данона) у двух сибсов. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(4): 75–82. [Leontyeva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy (Danon's disease) in two siblings. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 75–81. (In Russ.)]
20. Stevens-Lapsley J.E., Kramer L.R., Balter J.E., Jirikowic J., Boucek D., Taylor M. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. Muscle Nerve 2010; 42(6): 908–14. DOI: 10.1002/mus.21811
21. Charron P., Villard E., Sébillon P., Laforêt P., Maisonneuve T., Duboscq-Bidot L. et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart 2004; 90(8): 842–846. DOI: 10.1136/hrt.2003.029504
22. Schorderet D.F., Cottet S., Lohrbus J.A., Borruat F.X., Balmer A., Munier F.L. Retinopathy in Danon disease. Arch Ophthalmol 2007; 125(2): 231–6. DOI: 10.1001/archophth.125.2.231
23. Bui Q.M., Brambatti M., Escobedo V., Nguyen N., Covarrubias E., Teng D. et al. Longitudinal echocardiographic findings of Danon disease: insights from a global registry. JACC 2019; 73(9): 983. DOI: 10.1016/S0735-1097(19)31590-6
24. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019; 18(2): 3–23. [Ryzhkova O.P., Cardimon O.L., Prokhorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. Guidelines for the Interpretation of Human DNA Sequence Data Obtained by Mass Parallel Sequencing Methods (edition 2018, version 2). Meditsinskaya genetika 2019; 18(2): 3–23. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Поступила: 28.08.20

Received on: 2020.08.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

Перинатальные исходы у новорожденных, родившихся от юных матерей в условиях эпидуральной анальгезии

Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, С.В. Бычкова, Н.В. Путилова, О.Э. Гаева, Н.В. Мамович

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Perinatal outcomes of newborns born from young mothers with epidural analgesia

R.T. Shakirov, S.V. Kinzhalova, R.A. Makarov, S.V. Bychkova, N.V. Putilova, O.E. Gayeva, N.V. Mamovich

Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

Беременность и роды у юных женщин могут быть сопряжены с высоким риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для новорожденного. Качественное и безопасное обезболивание — необходимый компонент ведения родов у пациенток данной возрастной группы.

Цель исследования. Оценка особенностей течения раннего неонатального периода новорожденных детей, родившихся от юных женщин в условиях эпидуральной анальгезии.

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное рандомизированное продольное одноцентровое исследование. Пациенткам 1-й группы ($n=25$) выполнялось обезболивание наркотическим анальгетиком (2% раствором тримеперидина 1,0 мл внутримышечно). Пациенткам 2-й группы ($n=30$) осуществлялась длительная эпидуральная анальгезия 0,2% раствором ропивакаина (10,0 мл/ч). Все пациентки были родоразрешены в сроке доношенной беременности. Оценивались течение родов, клинические и лабораторные характеристики новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Результаты. По продолжительности самостоятельных родов, объему кровопотери и другим характеристикам родов достоверных различий между группами рожениц не было обнаружено. Группы новорожденных клинически не различались, мы не обнаружили отрицательного влияния эпидуральной анальгезии родов на оценку по шкале Апгар на 1-й ($p=0,166$) и 5-й ($p=0,217$) минутах жизни и нейропсихический статус новорожденного ($p=0,322$). В то же время в группе длительной эпидуральной анальгезии отмечалась тенденция к более высокой частоте развития средней и умеренной асфиксии (19,2% против 9,5%; $p=0,436$). При сравнении кислотно-основного состояния артериальной крови пуповины выявлены достоверные различия в показателях: более низкие pH ($p=0,042$) и уровень pO_2 ($p=0,007$) и более высокий уровень pCO_2 ($p=0,031$) в артериальной пуповинной крови.

Заключение. Использование длительной эпидуральной анальгезии у юных женщин в родах сопровождается более низкими pH и уровнем pO_2 и более высоким уровнем pCO_2 в артериальной пуповинной крови по сравнению с таковыми в группе применения тримеперидина. Это свидетельствует о более выраженном сдвиге кислотно-основного состояния крови плода. При анализе неврологических исходов у новорожденных статистических значимых различий не выявлено. Однако требуется дальнейшее наблюдение детей, родившихся от юных матерей, которым проводилась длительная эпидуральная анальгезия в родах.

Ключевые слова: новорожденные дети, юные беременные, обезболивание родов, эпидуральная анальгезия, кислотно-основное состояние, перинатальные исходы.

Для цитирования: Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Бычкова С.В., Путилова Н.В., Гаева О.Э., Мамович Н.В. Перинатальные исходы новорожденных, родившихся от юных матерей в условиях эпидуральной анальгезии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 118–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-118-124

Objective. To evaluate the features of the course of the early neonatal period of newborns born from young women under conditions of epidural analgesia.

Material and methods. The authors conducted a prospective, comparative, randomized, longitudinal, monocenter study. Patients of Group 1 ($n=25$) were anesthetized with a narcotic analgesic (2% Trimeperidine 1,0 ml intramuscularly). Patients of Group 2 ($n=30$) received long-term epidural analgesia (EA) with 0,2% Ropivacaine (10,0 ml/hour). All patients delivered full-term infants. The course of labor, clinical and laboratory characteristics of newborns in the early neonatal period were evaluated.

Results. There were no significant differences in the duration of labor, volume of blood loss, and other characteristics between the groups. There were no clinical differences between the groups of newborns. We did not find a negative effect of epidural analgesia on the Apgar score at the 1st ($p=0,166$) and 5th ($p=0,217$) minutes of life and the neuropsychiatric status of the newborn ($p=0,322$). At the same time, in the group of long-term epidural analgesia, there was a tendency to a higher incidence of moderate and mild asphyxia (19,2% versus 9,5%; $p=0,436$). When comparing the acid-base state of umbilical cord arterial blood, significant differences were found in the following indicators: lower pH ($p=0,042$) and pO_2 level ($p=0,007$) and higher pCO_2 level ($p=0,031$) in arterial cord blood.

Conclusion. Epidural analgesia during labor in young women is accompanied by a lower level of pH and pO_2 and a higher level of pCO_2 in the arterial cord blood as compared to a Group of Trimeperidine, which indicates a more pronounced shift in the acid-base state of the fetal blood. When analyzing neurological outcomes in newborns, there were no statistically significant differences. However, further follow-up is required for children born from young mothers who have received long-term epidural analgesia in labor.

Key words: newborns, young pregnant women, labor pain relief, epidural analgesia, acid-base state, perinatal outcomes.

For citation: Shakirov R.T., Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Bychkova S.V., Putilova N.V., Gayeva O.E., Mamovich N.V. Perinatal outcomes of newborns born from young mothers with epidural analgesia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 118–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-118-124

Подростковая беременность — одна из важных проблем мирового акушерства. Ежегодно в развивающихся странах около 12 млн женщин становятся матерями в возрасте 15–19 лет [1]. В Российской Федерации к категории юных беременных относят женщин, паспортный возраст которых не достигает 18 лет [2]. По мнению некоторых исследователей, беременность и роды у пациенток данной возрастной группы могут быть сопряжены с высоким риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для новорожденного [3].

Наиболее эффективным методом обезболивания родов, в том числе у девушек-подростков, является длительная эпидуральная анальгезия, которая характеризуется высоким уровнем обезболивания и удовлетворенности матери [4, 5]. Согласно данным зарубежной литературы длительная эпидуральная анальгезия практически не оказывает существенного влияния на течение родов, материнские и перинатальные исходы у матерей оптимального репродуктивного возраста (20–35 лет) [4, 6, 7]. Однако проблема обезболивания родов у юных первородящих и его влияния на клиническое состояние и раннюю адаптацию новорожденных мало изучена.

Цель исследования: оценка особенностей течения раннего неонатального периода новорожденных детей, родившихся от юных женщин в условиях эпидуральной анальгезии.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное сравнительное рандомизированное продольное одноцентровое исследо-

вание на базе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Екатеринбурга после получения письменного информированного согласия в исследование были включены 55 беременных первородящих в возрасте 15–17 лет в сроке гестации от 37 нед 0 дней до 41 нед 6 дней, родоразрешенных через естественные родовые пути, и их новорожденные дети в раннем неонатальном периоде. Критериями исключения служили отказ пациентки от исследования; многоплодная беременность; сопутствующая патология в фазе обострения или декомпенсации; наличие противопоказаний к одному из методов обезболивания. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Пациентки ($n=55$) были рандомизированы методом конвертов на 2 группы в зависимости от метода обезболивания родов. Пациенткам 1-й, контрольной группы ($n=25$) выполняли обезболивание наркотическим анальгетиком (2% раствором тримеперидина 1,0 мл внутримышечно) однократно. Пациенткам 2-й, основной группы ($n=30$) осуществляли длительную эпидуральную анальгезию. Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства проводили на уровне $L_{II}-L_{III}$, после чего вводили тест-дозу 0,2% раствора ропивакаина гидрохлорида в объеме 4 мл. Под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений, мышечного тонуса пациентке через 10 мин вводили 6 мл 0,2% раствора ропивакаина гидрохлорида, затем по 10 мл анестетика каждый час. Начало обезболивания родов осуществляли при открытии шейки матки 2–4 см и заканчивали во втором периоде родов.

В дальнейшем из исследования были исключены 3 пациентки 1-й группы ввиду отказа от дальнейшего участия из-за выраженного болевого синдрома и необходимости выполнения длительной эпидуральной анальгезии. Во 2-й группе исключена из исследования 1 пациентка из-за отказа от участия в исследовании без объяснения причины.

У пациенток исследованных групп оценивали антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела), срок родоразрешения. Изучали особенности течения родов: общую продолжительность родов, объем кровопотери, частоту осложнений родов, частоту интранатальной гипоксии и оперативного родоразрешения.

У новорожденных детей анализировали морфометрические параметры, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения, наличие асфиксии, особенности течения раннего неонатального периода, продолжительность пребывания в стационаре. Исследовали газовый гомеостаз и кислотно-основной состав артериальной крови пуповины с помощью газового анализатора Siemens RAPID Point 500. Определяли pH, HCO_3^- , BE, pO_2 , pCO_2 , уровень лактата, глюкозы в крови, гематокрит и концентрацию гемоглобина в артериальной крови пуповины (вена

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Шакиров Руслан Тимурович — науч. сотр. отделения интенсивной терапии и реанимации Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-1641-588X
e-mail: shakirov.science@gmail.com

Кинжалова Светлана Владимировна — д.м.н., доц., рук. отделения интенсивной терапии и реанимации Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0003-2576-6742
Макаров Роман Александрович — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения интенсивной терапии и реанимации Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-8067-5643

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела разработки и внедрения новых медико-организационных форм перинатальной помощи Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-8892-7585

Путилова Наталья Викторовна — д.м.н., рук. отдела антенатальной охраны плода Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0001-5607-5093

Гаева Оксана Эдуардовна — врач акушер-гинеколог, асп. Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0003-4095-4434

Мамович Наталья Владимировна — мл. науч. сотр. отделения интенсивной терапии и реанимации Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-1966-2835
620028 Екатеринбург, ул. Репина д. 1

пуповины) сразу после рождения ребенка. Оценку нервно-психического статуса новорожденного выполняли по шкале Neurological and adaptive capacity scoring (NACS) через 2 ч после рождения, включающей 20 критериев, каждый из которых оценивался баллами от 0 до 2. Данные критерии сгруппированы на 5 разделов: способность к адаптации, пассивный тонус, активный тонус, безусловные рефлексы, общее состояние [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0 (США). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки достоверности различий использовали точный критерий Фишера. Направление и силу связи признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием линейной корреляции Пирсона (*r*). Корреляцию с коэффициентом корреляции $|r|=1-0,75$ расценивали как сильную. Данные, характеризующие количественные признаки представлены в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей [*P*₂₅; *P*₇₅]. Так как большая часть массива данных не соответствовала закону о нормальном распределении, в ходе анализа количественных признаков было решено во всех случаях проводить попарное сравнение групп с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми величинами при-

знавали статистически значимыми при уровне достоверности $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, сроку гестации на момент родоразрешения (табл. 1). Все пациентки были родоразрешены в сроке доношенной беременности 39 (39–40) нед. Отмечались достоверные различия по росту пациенток ($p=0,036$), но по массе тела и индексу массы тела статистически значимой разницы не выявлено.

Данные, характеризующие особенности течения родов в группах, представлены в табл. 2. По данным кардиотокографии, интранатальная гипоксия плода в родах выявлена в 1-й группе – в 1 (4,5%) случае, во 2-й группе – в 5 (17,2%) случаях, без достоверных различий ($p=0,218$).

В 1-й группе у 1 (4,5%) пациентки роды завершились путем кесарева сечения по поводу клинически узкого таза, во 2-й группе кесарево сечение выполнено 3 (10,3%) пациенткам в связи с острой гипоксией плода (табл. 2). В дальнейшем анализ продолжительности родов и перинатальных исходов проводился только у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути (в 1-й группе 21 пациентке, во 2-й группе 26 пациенткам).

Продолжительность самостоятельных родов в 1-й и 2-й группах была сопоставима и составила 680,0 [492,5; 777,5] и 692,0 [451,3; 843,8] мин, соответ-

Таблица 1. Общая характеристика исследованных групп женщин, Me [*P*₂₅; *P*₇₅]
Table 1. General characteristics of the studied groups of women, Me [*P*₂₅; *P*₇₅]

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=29)	<i>p</i>
Возраст, годы	16,5 [15,0; 17,0]	16,0 [16,0; 17,0]	0,853
Рост, см	160,0 [157,0; 162,3]	157,0 [155,0; 163,0]	0,036
Масса тела, кг	66,5 [60,0; 77,9]	63,0 [56,3; 69, 0]	0,064
Индекс массы тела, кг/м ²	25,4 [23,3; 29,4]	25,0 [23,7; 26,5]	0,351
Срок гестации, нед	39,0 [39,0; 40,0]	39,0 [39,0; 40,0]	0,675

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: *p* – уровень значимости отличий показателей 1-й и 2-й групп.

Таблица 2. Исходы родов, абс. (%)
Table 2. Delivery outcomes, abs. (%)

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=29)	<i>p</i>
Острая гипоксия плода	1 (4,5)	5 (17,2)	0,218
Оперативное родоразрешение, в т.ч.:	2 (9,1)	4 (13,8)	0,688
вакуум-экстракция плода	0	1 (3,4)	1,0
наложение акушерских щипцов	1 (4,5)	0	0,431
операция кесарева сечения	1 (4,5)	3 (10,3)	0,625
Аномалии родовой деятельности*	3 (14,3)	8 (30,8)	0,300
Родовой травматизм*	7 (33,3)	6 (23,1)	0,520
Эпизиотомия*	4 (19,0)	9 (34,6)	0,330

Примечание. *Учитываются только пациентки, родоразрешенные через естественные родовые пути (1-я группа – n=21, 2-я группа – n=26).

ственно ($p=0,889$). Несмотря на мнение некоторых авторов, что эпидуральная анальгезия пролонгирует продолжительность родов, у юных женщин данная особенность выявлена [4]. В каждой группе отмечалось по одному случаю оперативных влагалищных родов: в 1-й группе была предпринята операция наложения акушерских щипцов, во 2-й группе применялась вакуум-экстракция плода. Аномалии родовой деятельности реже наблюдались в 1-й группе по сравнению со 2-й (14,3 и 30,8% соответственно; $p=0,300$). Эпизиотомия выполнялась в 1-й группе также реже, чем во 2-й (19,0 и 34,6% соответственно; $p=0,330$).

Объем кровопотери в 1-й и 2-й группах составил 250,0 (200–275) и 200,0 (200–250) мл соответственно ($p=0,345$). Послеродовое кровотечение наблюдалось у одной пациентки 1-й группы, общий объем кровопотери составил 950 мл, гемотрансфузия не проводилась. Медиана продолжительности пребывания пациенток в стационаре в послеродовом периоде достигала 5,0 (4–5) сут в 1-й и 4,0 (4–5) сут во 2-й группах ($p=0,554$).

Антропометрические показатели новорожденных обеих групп имели статистически значимые различия по массе тела и окружности головы при рождении (табл. 3). При оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни новорожденного нами не было зарегистрировано различий между группами. Медианное значение в обеих группах составляло 7,0 балла на 1-й минуте и 8,0 балла – на 5-й. Согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» от 04.03.2020 г. прогностическая ценность оценки 7 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте крайне низкая и не является клинической значимой для установления диагноза асфиксии умеренной и средней степени [9].

По результатам исследования кислотно-основного состояния артериальной крови пуповины уровень pH в 1-й группе был достоверно ниже, чем во 2-й группе (медиана 7,23 и 7,30 соответственно). Уровень дефицита оснований (BE) в 1-й и 2-й группах составлял $-6,25 [-10,53; -5,13]$ и $-9,35 [-10,35; -5,8]$ ммоль/л соответственно, без статистически

значимой разницы ($p=0,138$). По нашим данным, уровень лактата в 1-й группе составил 4,06 [2,65; 5,96] ммоль/л и был ниже, чем во 2-й группе – 5,70 [4,29; 7,63] ммоль/л ($p=0,099$). По уровню HCO_3^- , гемоглобина и гематокрита различий в обеих группах не отмечалось. При анализе газового состава пуповинной крови в 1-й группе уровень pO_2 был достоверно выше ($p=0,007$), а pCO_2 – достоверно ниже ($p=0,031$), чем во 2-й группе. Стоит отметить, что pH имел сильную отрицательную корреляцию с уровнем лактата ($r=-0,750$; $p<0,001$) и pCO_2 ($r=-0,880$; $p<0,001$).

В научной литературе не существует единого мнения о пороговом значении нормального pH пуповинной крови. Традиционно асфиксия определялась при pH пуповинной крови менее 7,2 [10], но тесная связь с неблагоприятными перинатальными исходами отмечается только при $\text{pH}<7,0$ и дефиците оснований более 12,0 ммоль/л [11].

По данным E.R. Allanson и соавт. (2016) [12], лактат пуповинной крови может служить маркером интранатальной гипоксии и метаболического ацидоза у плода. Его уровень коррелирует с pH, дефицитом оснований пуповинной крови и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни новорожденного. Высокие уровни лактата могут быть предикторами неврологических неблагоприятных исходов, включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию [12]. Тем не менее, согласно систематическому обзору J.B. Salvanos (2020) [13], низкие уровни лактата ассоциированы с позитивными перинатальными исходами, в то время как высокие не всегда связаны с неблагоприятными исходами. Установлено, что средний уровень лактата может колебаться от 4,3 до 6,0 ммоль/л, в зависимости от срока гестации [13].

Принимая во внимание отсутствие достоверных маркеров для диагностики асфиксии новорожденных с исходом в неврологические нарушения, необходимо учитывать не один конкретный критерий, а совокупность оценки по шкале Апгар, показателей pH, BE и, вероятно, лактата пуповинной крови [10, 11, 12, 13].

В проведенном нами исследовании pH пуповинной крови менее 7,0 наблюдался у 3 новорожденных

Таблица 3. Характеристика новорожденных при рождении, Me [P_{25} ; P_{75}]

Table 3. Characteristics of the newborns at birth, Me [P_{25} ; P_{75}]

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=26)	p
Масса новорожденного, г	3370,0 [3077,0; 3685,0]	3250,0 [2962,5; 3340,5]	0,044
Рост новорожденного, см	51,0 [49,5; 53,0]	50,5 [49,8; 52,0]	0,166
Окружность груди, см	34,0 [34,0; 35,0]	34,0 [33,0; 34,0]	0,055
Окружность головы, см	35,0 [34,0; 35,5]	34,0 [33,0; 34,0]	0,011
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,166
на 5-й минуте	8,0 [8,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]	0,217

2-й группы, значение ВЕ при этом составило –10,2, –13,9 и –14,9 ммоль/л. У этих новорожденных в раннем перинатальном периоде диагностировано гипоксически-ишемическое поражение ЦНС средней степени тяжести, у одного также внутрижелудочко-

вое кровоизлияние I степени. У одного новорожденного 1-й группы был зарегистрирован рН пуповинной крови 7,015 и дефицит оснований 17,7 ммоль/л с исходом в гипоксически-ишемическое поражение ЦНС средней степени тяжести.

Таблица 4. Оценка новорожденного по шкале NACS в первые 2 ч жизни, Me [P₂₅; P₇₅]
Table 4. Distribution of NACS in the first 2 hours of life, Me [P₂₅; P₇₅]

Оценка по шкале NACS, баллы	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=26)	p
Шкала адаптации	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [8,0; 9,5]	0,839
Шкала пассивного тонуса	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,432
Шкала активного тонуса	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [6,0; 10,0]	0,523
Шкала безусловных рефлексов	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,152
Шкала общего состояния	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,885
Общая оценка	35,0 [33,0; 37,0]	34,0 [31,0; 36,5]	0,322

Таблица 5. Структура заболеваемости новорожденных, абс. (%)
Table 5. Newborn morbidity structure, abs. (%)

Нозология (код МКБ-10)	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=26)	p
P05. Замедленные рост и недостаточность питания плода, в т.ч.:	1 (4,8)	1 (3,8)	1,000
P05.0. «Маловесный» для гестационного возраста плод	1 (4,8)	0	0,447
P05.1. Малый размер плода для гестационного возраста	0	1 (3,8)	1,000
P12.0. Кефалогематома при родовой травме	0	1 (3,8)	1,000
P20.0. Внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов	0	1 (3,8)	1,000
P22.0. Синдром дыхательных расстройств у новорожденного	0	0	—
P21.1. Средняя и умеренная асфиксия при рождении	2 (9,5)	5 (19,2)	0,436
P28.8. Другие уточненные респираторные состояния у новорожденного	2 (9,5)	0	0,194
P39.2. Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках	0	1 (3,8)	1,000
P52.0. Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) 1-й степени у плода и новорожденного	0	1 (3,8)	1,000
P59.9. Неонатальная желтуха неуточненная	5 (23,8)	8 (30,8)	0,746
P61.4. Другие врожденные анемии, не классифицируемые в других рубриках	2 (9,5)	2 (7,7)	1,000
P61.5. Преходящая неонатальная нейтропения	0	1 (3,8)	1,000
P61. Другие перинатальные гематологические нарушения, в т.ч.:	2 (9,5)	1 (3,8)	0,579
P61.8. Другие уточненные перинатальные гематологические нарушения	0	1 (3,8)	1,000
P61.9. Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное	2 (9,5)	0	0,194
P70. Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного, в т.ч.:	6 (33,3)	3 (11,5)	0,086
P70.0. Синдром новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом	6 (33,3)	2 (7,7)	0,058
P70.4. Другие неонатальные гипогликемии	0	1 (3,8)	1,000
P83.1. Неонатальная токсическая эритема	2 (9,5)	1 (3,8)	0,579
P91. Другие нарушения церебрального статуса у новорожденного, в т.ч.:	3 (14,3)	3 (11,5)	1,000
P91.0. Ишемия мозга	3 (14,3)	1 (3,8)	0,311
P91.6. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного	0	2 (7,7)	0,495
P92.1. Срыгивание и руминация новорожденного	3 (14,3)	3 (11,5)	1,000
Z20.5. Контакт с больным или возможность вирусного гепатита	1 (4,8)	1 (3,8)	1,000
Z39.2. Рутинное послеродовое наблюдение	4 (19,0)	7 (26,9)	0,731

Нами проведена оценка нервно-психического развития новорожденных по шкале Neurological and adaptive capacity scoring (NACS) через 2 ч после рождения. Шкала NACS разработана в 1982 г. С. Amiel-Tison и соавт. [8] для определения медикаментозной депрессии ЦНС у доношенного новорожденного. С помощью этого теста можно оценивать влияние на новорожденного тех или иных методов обезболивания родов.

Полученные нами данные свидетельствовали об отсутствии нежелательного влияния эпидуральной анальгезии родов на нервно-психический статус новорожденного (табл. 4). Как по общей оценке, так и по отдельным разделам статистически значимых различий между группами не отмечалось. Нормальные значения приняты 35 баллов и выше [8]. Медианные значения по шкале NACS в 1-й группе были равны 35 баллам, во 2-й – 34 баллам.

Продолжительность пребывания новорожденного в стационаре в 1-й группе составила 5 [4; 6] дней, во 2-й группе – 4,5 [3,0; 7,5] дня и не имела статистически значимых различий между группами ($p=0,974$). Одному новорожденному понадобилась медицинская помощь в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в течение 3 сут ввиду перенесенной сочетанной гипоксии с исходом в ишемически-гипоксическую энцефалопатию средней тяжести. Ребенок был выписан на 10-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Проведение респираторной терапии потребовалось 2 (9,5%) новорожденным 1-й группы (в одном случае – кислородотерапия в родовом зале, в другом – СРАР в течение 30 мин) и 4 (15,4%) новорожденным во 2-й группе (в 3 случаях – кислородотерапия в родовом зале, в 1 случае – СРАР), без статистически значимых различий ($p=0,678$).

В структуре заболеваемости новорожденных нами не были получены достоверные различия между группами (табл. 5). В 1-й группе диагноз

средней и умеренной асфиксии (P21.1) был установлен 2 (9,5%) новорожденным, во 2-й группе – 5 (19,2%), без статистически значимых различий ($p=0,436$). В структуре перинатальной патологии гипоксически-ишемические нарушения церебрального статуса наблюдались у 3 новорожденных в каждой группе, что составило 14,3 и 11,5% соответственно ($p=1,000$).

Заключение

В результате нашего исследования мы не обнаружили отрицательного влияния эпидуральной анальгезии родов на оценку у новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и шкале NACS через 2 ч после рождения. Использование длительной эпидуральной анальгезии родов у юных женщин сопровождалось снижением рН и pO_2 и повышением pCO_2 в артериальной пуповинной крови по сравнению с таковыми при обезболивании тримеперидином. Это свидетельствует о более выраженном сдвиге кислотно-основного состояния крови плода в условиях длительной эпидуральной анальгезии. Новорожденным 2-й группы чаще требовалась респираторная поддержка без статистически значимой разницы. Учитывая тесную корреляцию рН пуповинной крови с уровнями лактата и pCO_2 , следует прийти к заключению, что данные параметры могут служить дополнительными критериями в оценке степени тяжести асфиксии новорожденных.

Длительная эпидуральная анальгезия служит эффективным методом обезболивания родов. В связи с тенденцией к увеличению частоты гипоксического поражения ЦНС у новорожденных и частоты оперативных родов в условиях длительной эпидуральной анальгезии обезболивание юных женщин обуславливает необходимость индивидуального подхода с привлечением мультидисциплинарной команды, состоящей из акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и неонатолога.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. Adolescence pregnancy. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> Ссылка активна на 23.03.2020 г
2. Гаева О.Э., Путилова Н.В., Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В. Современные проблемы ювенильного акушерства. Акушерство и гинекология 2019; 11: 20–25. [Gaeva O.E., Putilova N.V., Shakirov R.T., Kinzhalova S.V. Current problems of juvenile obstetrics. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and gynecology) 2019; 11: 20–25 (In Russ.)] DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.20-25>
3. Ларюшева Т.М., Баранов А.Н., Истомина Н.Г., Сизюхина Н.Н., Ревако П.П. Отличительные особенности акушерских и перинатальных осложнений у девушек 13–18 лет в сравнении с женщинами 20–25 лет. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2017; 6 (77): 91–101. [Larjushcheva T.M., Baranova A.N., Istomina N.G., Sizjuhina N.N., Revako P.P. Distinctive features of obstetric and perinatal complications in girl aged 13–18 years with women 20–25 aged years Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov 2017; 6(77): 91–101. (In Russ.)]
4. Anim-Somuah M., Smyth R.M., Cyna A.M., Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour Cochrane database of systematic reviews 2018; 5: CD000331. DOI: 10.1002/14651858.CD000331.pub4.1
5. Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Мамович Н.В., Гаева О.Э., Путилова Н.В. Влияние длительной эпидуральной анальгезии родов на уровень послеродовой тревоги и депрессии юных первородящих женщин. Лечение и профилактика 2019; 9(4): 30–34. [Shakirov R.T., Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Mamovich N.V., Gaeva O.E., Putilova N.V. Effect of epidural labor analgesia on postpartum anxiety and depression in young primiparous women. Lechenie i profilaktika 2019; 9(4): 30–34. (In Russ.)]

6. Sng B. L., Leong W. L., Zeng Y., Siddiqui F.J., Assam P.N., Lim Y. et al. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. Cochrane database systematic reviews 2014; 10: CD007238. DOI: 10.1002/14651858.CD007238.pub2
7. Wang T.T., Sun S., Huang S.Q. Effects of epidural labor analgesia with low concentrations of local anesthetics on obstetric outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesia and analgesia 2017; 124(5):1571–1580. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001709.
8. Amiel-Tison C., Barrier G., Shnider S.M., Levinson G., Hughes S.C., Stefani S.J. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. Anesthesiol 1982; 56(5): 340–350. DOI: 10.1097/00000542-198205000-00003
9. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.03.2020 г. №15-4/И/2-2570 [Resuscitation and stabilization of the status of newborn in the delivery room: Methodical letter of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. №15-4/И/2-2570 (In Russ.)]
10. Rainaldi M.A., Perlman J.M. Pathophysiology of Birth Asphyxia. Clin Perinatol 2016; 43(3): 409–22. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.002
11. Yeh P., Emary K., Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. BJOG 2012; 119(7): 824–31. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x
12. Allanson E.R., Waqar T., White C., Tunçalp Ö., Dickinson J.E. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review. BJOG 2017; 124(4): 584–594. DOI: 10.1111/1471-0528.14306.
13. Salvanos J.B. Should we act on a high umbilical cord lactate in an otherwise healthy neonate? Arch Dis Child 2020; 105(2): 200–202. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317901

Поступила: 05.07.20

Received on: 2020.07.05

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Новые подходы к выбору метода анестезиологической защиты беременных в родах, при абдоминальном родоразрешении и при внутриутробных оперативных вмешательствах на плоде».

Reg. AAAA-A18-118122590122-4

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of funding from the State Assignment “New approaches to the choice of the method of anesthetic protection of pregnant women in childbirth, during abdominal delivery and during intrauterine surgical interventions on the fetus.”

Reg. AAAA-A18-118122590122-4

Conflict of interest:

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

Развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях в Азербайджане

З.М. Кулиева¹, Л.И. Рустамова², Т.И. Ибадова¹

¹Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан;

²Научно-исследовательский институт медицинской профилактики им. В.Ю. Ахундова, Баку, Азербайджан

Development of antibiotic associated dysbiosis in children of early age with acute intestinal infections in Azerbaijan

Z.M. Kuliyeva¹, L.I. Rustamova², T.I. Ibadova¹

¹The Aliyev Azerbaijan State Institute of Advanced Training for Doctors, Baku, Azerbaijan;

²Akhundov Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis, Baku, Azerbaijan

Цель исследования. Изучить микробиологические особенности микрофлоры кишечника у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено бактериологическое исследование каловых масс 338 детей с острыми кишечными инфекциями, которые находились на стационарном и амбулаторном лечении. Возрастная структура пациентов, находящихся в стационаре от 0 до 6 мес – 52 (29,1%), 7–12 мес – 57 (31,8%), 1–3 года – 70 (39,1%). Распределение детей, находящихся на амбулаторном лечении, было следующим: от 0 до 6 мес – 59 (37,0%), 7–12 мес – 35 (22,0%), 1–3 года – 65 (41,0%). **Результаты.** Установлено, что отсутствие *Escherichia coli* (55,7%) и бифидобактерий (81,2%) преобладало у стационарных больных, а у амбулаторных больных отмечалось уменьшение их содержания (соответственно 67,3 и 36,5%). Среди представителей условно-патогенной микрофлоры лидирующее место занимала *Candida albicans*, которая более чем в 50% случаев была диагностирована как у стационарных, так и у амбулаторных больных. Лишь в 12,8% случаях обнаружены *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, у одного больного – *Klebsiella*, у 5 (9,6%) – *Salmonella enteritidis*.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, острые кишечные инфекции, антибиотик-ассоциированный дисбиоз, условно-патогенная микрофлора.

Для цитирования: Кулиева З.М., Рустамова Л.И., Ибадова Т.И. Развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях в Азербайджане. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 125–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-125-127

Objective. To study microbiological peculiarities of intestinal microflora in children of early age with acute intestinal infections.

Material and methods. The scientists carried out the bacteriological examination of 338 children with acute intestinal infections, who were on inpatient and outpatient treatment. The age structure of patients on inpatient treatment from 0 to 6 month – 52 (29,1%), 7–12 month – 57 (31,8%), 1–3 years – 70 (39,1%). The distribution of children on outpatient treatment: from 0 to 6 month – 59 (37,0%), 7–12 month – 35 (22,0%), 1–3 years – 65 (41,0%).

Results. It was determined that absence of *Escherichia coli* (55,7%) and bifidobacterium (81,2%) prevailed in patients on inpatient treatment while in patients on outpatient treatment there was the reduction of these bacteria (67,3% and 36,5% accordingly). Among the representatives of opportunistic microflora, the leading place was occupied by *Candida albicans*, which was diagnosed in 50% of both inpatient and outpatient children. Only 12,8% cases there were diagnosed with *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, one patient was diagnosed with *Klebsiella*, and 5 (9,6%) patients were diagnosed with *Salmonella enteritidis*.

Key words: children, early age, acute intestinal infections, antibiotic-associated dysbiosis, the opportunistic microflora.

For citation: Kuliyeva Z.M., Rustamova L.I., Ibadova T.I. Development of antibiotic associated dysbiosis in children of early age with acute intestinal infections in Azerbaijan. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 125–127 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-125-127

В структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции занимают одно из первых мест. Острые кишечные инфекции у детей служат

одной из основных причин нарушения микрофлоры желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Изменение этиологической структуры этих заболеваний у детей обуславливает необходимость переосмысления терапевтических подходов, используемых в педиатрической практике.

К факторам, определяющим тяжесть острых кишечных инфекций, их продолжительность, исход и сроки санации от возбудителя, относится состояние микробиоценоза кишечника. Роль нормальной микрофлоры кишечника при рассматриваемых заболеваниях заключается в поддержании механизмов естественной резистентности за счет конкуренции с патогенами за рецепторы слизистой оболочки кишечника на стадии их первичной адгезии и коло-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кулиева Земфира Мехтиевна – д.м.н., доц. кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Республика Азербайджан
Рустамова Лала Ислаховна – к.м.н., доц., зав. отделом вирусологии Научно-исследовательского института медицинской профилактики им. В.Ю. Ахундова, Баку, Республика Азербайджан
Азербайджан 1065, Баку, ул. Дж. Джабарлы, д. 35
e-mail: iris.ax@mail.ru

Ибадова Тарана Ильясовна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Республика Азербайджан
Азербайджан 1012, Баку, Тбилисский пр., д. 3161

низации [2]. Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбиозом, развившимся вследствие применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто обозначают как антибиотик-ассоциированная диарея (antibiotic-associated diarrhea) [1, 2].

Исходя из наших представлений об этом процессе, мы считаем, что термин «антибиотик-ассоциированный дисбиоз» кишечника патогенетически более обоснован. Частота возникновения этого состояния, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39% [3]. Нарушения микробиоценоза кишечника возникают всегда в результате влияния каких-либо факторов, хотя установить первопричину не всегда бывает просто.

Одной из поставленных перед нами задач было изучение микробиологических особенностей микрофлоры кишечника у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено бактериологическое исследование каловых масс для оценки состояния микрофлоры у больных острыми кишечными инфекциями различной этиологии: 179 детей находились на стационарном лечении и 159 детей того же возраста получали амбулаторное лечение. Возрастная структура пациентов, находящихся в стационаре: от 0 до 6 мес — 52 (29,1%), 7–12 мес — 57 (31,8%), 1–3 года — 70 (39,1%). Распределение детей, находящихся на амбулаторном лечении, было следующим: от 0 до 6 мес — 59 (37,0%), 7–12 мес — 35 (22,0%), 1–3 года — 65 (41,0%).

Лабораторные исследования включали этиологическую и клиническую диагностику. Этиологическую диагностику кишечных инфекций осуществляли при исследовании каловых масс бактериологическим методом. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника проводили с использованием стандартного микробиологического исследования кала.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием стандартных методов вариационной статистики (рассчитан экстенсивный показатель).

Результаты и обсуждение

Состояние стационарных больных (179 детей) в основном было оценено как крайне тяжелое — у 91 (49,7%) и очень тяжелое — у 52 (28,4%), а у остальных — тяжелое. Степень их тяжести усугублялась сопутствующими заболеваниями, преморбидным фоном, характером вскармливания, а также необоснованным, нерациональным и длительным приемом антибактериальных препаратов — 76 (42,5%) детей до госпитализации лечились амбулаторно или стационарно и неоднократно и длительно получали антибиотики. Необоснованный и нерациональный

прием антибиотиков у детей данной группы, по-видимому, изменил состав кишечной микрофлоры, который способствовал повреждению энтероцитов и нарушению моторики и физиологических процессов в кишечнике, привел к повышению проницаемости кишечной стенки, снизил защитные свойства слизистого барьера, создавая условия для развития патогенных микроорганизмов и развитию антибиотик-ассоциированного дисбиоза.

На основании результатов обследования у 126 детей, среди которых 74 (58,7%) лечились в стационаре и 52 (41,2%) амбулаторно, был диагностирован антибиотик-ассоциированный дисбиоз. В числе антибиотиков, которые получали дети и которые способствовали развитию дисбиоза, — ампициллин, ампиокс, ампицид, гентамицин, цефазин.

Клиническая симптоматика не имела специфических особенностей. Дисбиоз проявлялся продолжительным диарейным синдромом, неустойчивым стулом, метеоризмом, периодическими болями в животе, иногда рвотой, снижением аппетита, бледностью кожных покровов, низким уровнем гемоглобина в крови. Из обследованных 33 (21,2%) ребенка получали грудное молоко, 46 (29,5%) находились на искусственном и 77 (49,4%) на смешанном вскармливании, что, по-видимому, имело немалое значение в несовершенстве защитных механизмов экосистемы кишечника.

При изучении микрофлоры кишечника у детей были выявлены количественные и качественные изменения различной степени, которые проявлялись в показателях *Escherichia coli*, бифидобактерий и ростом условно-патогенных микробов. При сравнении показателей микрофлоры между стационарными (74) и амбулаторными (52) больными выявились статистически значимые изменения в количественном и качественном составе. Отсутствие *E. coli* (55,7%) и бифидобактерий (81,2%) преобладало у стационарных больных, а у амбулаторных отмечалось снижение их содержания (соответственно 67,3 и 36,5%). У 4 (7,7%) детей количество *E. coli* и бифидобактерий оставалось в пределах нормы, и только у 5 (9,6%) показатель *E. coli* был выше нормы.

Среди представителей условно-патогенных микроорганизмов лидирующее место занимала *Candida albicans*, которая более чем в 50% случаев была диагностирована как у стационарных, так и у амбулаторных больных. Лишь в 12,8% случаях были высеяны *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, у 1-го больного — *Klebsiella*, у 5 (9,6%) — *Salmonella enteritidis*.

Известно, что основой профилактики дисбиоза кишечника служат рациональная антибиотикотерапия и исключение необоснованных случаев назначения антибактериальных средств. У детей первого года жизни важным фактором профилактики является сохранение грудного вскармливания или, при невозможности, использование смесей с пребиотиками [4]. Кроме того, в любом возрасте клинически обосно-

вано сочетанное назначение антибиотиков с препаратами-пробиотиками. Поэтому коррекция антибиотик-ассоциированного дисбиоза включает назначение энтеросорбентов и пробиотических препаратов с учетом возрастных и клинических особенностей больных и микробиологических особенностей кишечника.

Таким образом, профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированного дисбиоза кишечника достаточно трудна, особенно у детей первого года жизни. Задача становится особенно сложной, если имеется необходимость продолжить антибактериальную терапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 3: 56–59. [Grigorovich M.S. The functional state of the gastrointestinal tract and outcomes in acute intestinal infections. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2012; 3: 56–59. (in Russ.)]
2. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей. Современные проблемы науки и образования 2015; 5: 151. [Ploskireva A.A., Gorelov A.V. A systematic approach to assessing the microbiocenosis of the gastrointestinal tract in acute intestinal infections in children. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 5: 151. (In Russ.)]
3. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Милютин Л.Н., Горелов А.В. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. Медицинский Совет 2016; 1: 98–101 [Ruzhencova T.A., Ploskireva A.A., Miljutina L.N., Gorelov A.V. Features of the use of antibacterial therapy in children with acute intestinal infections. Meditsinskii Sovet 2016; 1: 98–101. (In Russ.)]
4. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В. Пробиотики в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(6): 145–149. [Gorelov A.V. Ploskireva A.A., Bondareva A.V. Probiotics in the treatment of acute intestinal infections in children. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2014; 93(6):145–149. (In Russ.)]

Поступила: 24.06.20

Received on: 2020.06.24

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода

Х.М. Омарова¹, Э.С.-А. Ибрагимова², Т.Х.-М. Хашаева¹, И.Х. Магомедова¹, Р.Г. Омарова¹,
Э.Г. Герейханова¹, З.А. Абусева¹, Б.А. Абусева¹

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Республика Дагестан, Россия;

²ГБУ Курчалоевского района «Курчалоевская центральная районная больница», Курчалой, Чеченская Республика, Россия

Assessment of the health status of infants born from women of the late reproductive period

Kh.M. Omarova¹, E.S.-A. Ibragimova², T.Kh.-M. Khashaeva¹, I.Kh. Magomedova¹, R.G. Omarova¹,
E.G. Gereykhanova¹, Z.A. Abusueva¹, B.A. Abusueva¹

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia;

²Kurchaloy Central District Hospital, Kurchaloy, Chechen Republic, Russia

Цель исследования. Оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода в зависимости от паритета родов.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 130 беременных и их 130 новорожденных: 60 первородящих позднего репродуктивного периода и их 60 новорожденных (1-я группа), 40 многорожавших позднего репродуктивного периода и их 40 новорожденных (2-я группа), 30 здоровых беременных в возрасте от 18 до 25 лет и их 30 новорожденных (3-я, или контрольная группа). Проведен ретроспективный анализ течения гестации и перинатальных исходов. Из инструментальных методов исследования применялись ультразвуковое сканирование и нейросонография новорожденных.

Результаты. У женщин позднего репродуктивного периода в 2 раза чаще рождаются дети в состоянии асфиксии, у которых в 1,5 раза чаще выявляются неврологические расстройства и в 2 раза чаще наблюдается сложная постнатальная адаптация и нарушения перинатального периода. Среди женщин позднего репродуктивного периода по выраженности всех нарушений у новорожденных выделяются первородящие.

Заключение. Возможно, высокая частота неврологических заболеваний у детей, рожденных женщинами позднего репродуктивного периода, связана с возрастными изменениями в их половых клетках, применением вспомогательных репродуктивных технологий, приемом гормональных препаратов в раннем сроке беременности. Полученные данные должны быть учтены акушерами в процессе ведения беременности у женщин позднего репродуктивного возраста, включения их с ранних сроков в группу высокого риска развития неврологических нарушений у детей.

Ключевые слова: новорожденные, неврологические нарушения, беременные, поздний репродуктивный возраст, многорожавшие женщины.

Для цитирования: Омарова Х.М., Ибрагимова Э.С.-А., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х., Омарова Р.Г., Герейханова Э.Г., Абусева З.А., Абусева Б.А. Оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 128–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-128-133

Objective. To assess the condition of newborns from women of the late reproductive period (LRP), depending on the parity of births. **Material and methods.** The authors examined 130 pregnant women and their 130 newborns. Group I consisted of 60 primiparous women of late reproductive period and their 60 newborns, Group II included 40 multiparous women of the late reproductive period and their 40 newborns, Group III (control group) consisted of 30 healthy pregnant women aged from 18 to 25 years and their 30 newborns. The authors performed a retrospective analysis of the gestation course and perinatal outcomes. Ultrasound and neurosonography were used among the instrumental research methods.

Results. Women of the late reproductive period gave birth to children in a state of asphyxia twice more often, who develop neurological disorders 1.5 times more often and complex postnatal adaptation and disorders of the perinatal period are twice more likely. Among women of the late reproductive period, primiparous women gave birth to children with the most severe disorders.

Conclusion. The high incidence of neurological diseases in children born from women of the late reproductive period is associated with age-related changes in their germ cells, the implementation of assisted reproductive technologies, and the intake of hormonal drugs in early pregnancy. The data obtained should be taken into account by obstetricians in the course of pregnancy in women of late reproductive age; they should be included in the group of high risk of developing neurological disorders in children.

Key words: newborns, neurological disorders, pregnant, late reproductive age, multiparous women.

For citation: Omarova Kh.M., Ibragimova E.S.-A., Khashaeva T.Kh.-M., Magomedova I.Kh., Omarova R.G., Gereykhanova E.G., Abusueva Z.A., Abusueva B.A. Assessment of the health status of infants born from women of the late reproductive period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 128–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-128-133

В современном акушерстве во всем мире актуальна проблема беременности у женщин в возрасте от 30 до 44 лет, т.е. в позднем репродуктивном периоде. По данным отечественной и зарубежной литературы, беременность в этом возрасте рассматривается как фактор высокого риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1–3].

Состояние здоровья детей во многом определяется состоянием здоровья матери, ее возрастом, социально-психологическим статусом и течением гестации. По данным Всемирной организации здравоохранения, 20% всех новорожденных страдают нервно-психическими расстройствами, при этом органическая патология ЦНС имеется у 3% ново-

рожденных [4]. К одной из причин повышения перинатальной заболеваемости относят не только патологию гестации, но и развитие новых репродуктивных технологий, позволяющих выполнить фертильную функцию женщине старшего возраста, страдающей бесплодием. По данным зарубежных и отечественных авторов, возраст супругов и наличие заболеваний, которые служат причинами бесплодия (т.е. материнские и отцовские факторы, влияющие на качество гамет и течение беременности), усиливают негативные последствия для здоровья детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий [5, 6]. Более 50% эмбрионов, полученных в условиях *in vitro*, имеют генетическую аномалию, и это число увеличивается до 80% у пациенток старше 30 лет [5, 6]. Следует отметить, что среди пациенток, прибегающих к новым репродуктивным технологиям, больше всего женщин позднего репродуктивного периода.

Как известно, Чеченская Республика относится к региону многокорожающих женщин, так как население традиционно ориентировано на большое число детей в семье. Вопреки негативным событиям 90-х годов XX века в республике идет положительное развитие демографии. Так, в 2018 г. Чеченская Республика стала лидером по рождаемости в России [7]. Вместе с тем наблюдается тенденция к увеличению числа женщин, решивших реализовать репродуктивную функцию в позднем фертильном возрасте [8].

В литературе имеются единичные данные о клинической оценке состояния новорожденных, родившихся у женщин позднего репродуктивного периода. Большинство исследований, посвященных изучению

влияния возраста матери на состояние новорожденных, касается первородящих старшей возрастной группы. При этом практически нет данных о состоянии детей от многокорожавших женщин позднего репродуктивного периода.

Цель исследования: оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода в зависимости от паритета родов на примере женщин Чеченской Республики.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование запланировано на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета (ДГМУ). Сбор материала проводился в родильных домах Чеченской Республики с 2017 по 2019 г.

Обследованы 130 беременных и их 130 новорожденных. В 1-ю группу включили 60 первородящих позднего репродуктивного периода и их 60 новорожденных. Во 2-ю группу вошли 40 многокорожавших женщин позднего репродуктивного периода и их 40 новорожденных. В 3-ю (контрольную) группу были объединены 30 относительно здоровых беременных в возрасте от 18 до 25 лет и их 30 новорожденных. Для обеспечения чистоты результатов в исследование не включали беременных с тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологией, с многоплодием и инфекционными заболеваниями в стадии обострения. На проведение исследования беременных и оценку состояния новорожденных получены информированное согласие пациенток и разрешение этического комитета ДГМУ (протокол №32 26.11.2017).

Был осуществлен ретроспективный анализ течения беременности и родов, а также перинатальных исходов у обследованных 130 беременных и их 130 новорожденных. Для этой цели нами составлены индивидуальные карты-анкеты, которые включали следующие данные: возраст матери, профессия, паритет родов, наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, репродуктивный анамнез, течение и осложнения данной беременности и родов, осложнения в послеродовом периоде.

Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. При оценке 7–10 баллов состояние расценивали как удовлетворительное, при 4–6 баллах — средней степени тяжести, при 3–0 баллах — тяжелое. Кроме того, определяли массо-ростовые параметры новорожденных.

Из инструментальных исследований проводили ультразвуковое сканирование и нейросонографию на 4–5-й день жизни новорожденных. Нейросонографическое исследование выполнялось на аппарате Mindray DP-50 с использованием методов электронного линейного и конвексного сканирования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS (v.13.0). Для анализа количественных показателей

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Омарова Халимат Магомедовна — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8145-5506
e-mail: halimat2440@yandex.ru

Ибрагимова Элина Сай-Алиевна — асп. кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, зам. гл. врача Курчалоевской центральной районной больницы Чеченской Республики, ORCID: 0000-0003-0549-2158

Хашаева Тамара Хаджи-Мурадовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета

Магомедова Или Хизригаджиевна — студентка V курса лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8145-5506

Омарова Рейхан Гаруновна — асп. кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2790-1218

Герейханова Эльнара Герейхановна — асп. и ст. лаборант кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2141-8425

Абусева Зухра Абусеевна — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7729-1606

Абусева Бурлият Абусеевна — к.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8493-9768
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д 1

применяли дисперсионный анализ, межгрупповое сравнение выполняли с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего значения. При анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток 1-й и 2-й групп составил в среднем $39 \pm 0,1$ года, в 3-й контрольной группе – $22 \pm 0,2$ года. Срок беременности при родоразрешении: $38,1 \pm 0,9$, $37,3 \pm 0,7$ и $39,9 \pm 0,1$ нед соответственно в 1, 2 и 3-й группах.

При изучении соматического анамнеза установлено, что у женщин позднего репродуктивного периода экстрагенитальные заболевания достаточно часто встречались в обеих группах, но преобладали в 1-й группе. Особенно часто встречалась анемия легкой степени – у 20 (15,3%) и 9 (6,9%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно, ожирение I–III степени – у 23 (17,6%) и 10 (13%) соответственно, миопия – у 18 (13,8%) и 8 (6,1%) соответственно ($p < 0,05$). У женщин контрольной группы указанные патологии встречались достоверно реже: ожирение – у 3 (2,3%), анемия легкой степени – у 2 (1,5%) и миопия слабой степени – у 2 (1,5%). Гинекологический анамнез исследуемых женщин представлен на рисунке.

Основные причины, побудившие женщин выполнить репродуктивную функцию в позднем фертильном периоде, указаны в табл. 1.

Течение данной беременности в 1, 2 и 3-й группах осложнилось угрозой прерывания у 21 (35,0%), 5 (12,5%) и 1 (3,3%) женщины соответственно, угрозой преждевременных родов – у 17 (28,3%), 3 (7,5%) и 1 (3,3%). Истмико-цервикальная недостаточность возникла только у 6 (10,0%) женщин 1-й группы.

Самостоятельные роды произошли у 42 (42%) беременных 1-й и 2-й групп, из них в 1-й группе – у 13 (21,6%) и во 2-й группе у 29 (72,5%). В контрольной группе у 25 (83,3%) пациенток роды прошли через естественные родовые пути и только у 5 (16,6%) – путем кесарева сечения.

Таблица 1. Причины позднего наступления беременности у женщин исследуемых групп ($M \pm m$)
Table 1. Causes of late pregnancy in study groups ($M \pm m$)

Причина	1-я группа, n=60	2-я группа, n=40
Желание иметь большое число детей	–	15 (11,5%)
Позднее вступление в брак	19 (14,6%)	–
Первичное бесплодие	14 (10,7%)	–
Вторичное бесплодие	8 (6,1%)	2 (1,5%)
Мужское бесплодие	6 (4,6%)	–
Наличие однополых детей	–	12 (9,2%)
Повторный поздний брак	13 (10%)	2 (1,5%)
Незапланированная беременность	–	9 (6,9%)

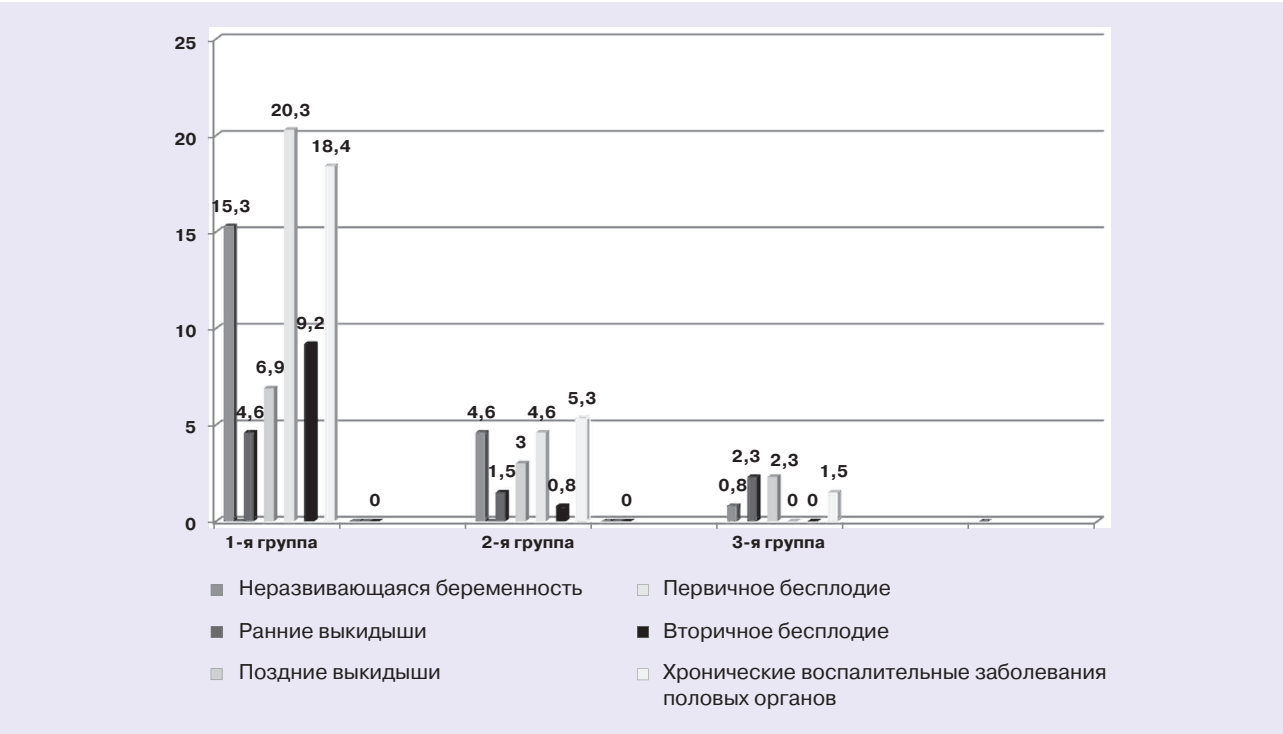


Рисунок. Гинекологический анамнез исследуемых женщин.
Figur. Gynecological history of the women studied.

У 47 (78,3%) женщин 1-й группы родоразрешение проведено путем кесарева сечения: в 5 случаях показаниями служили беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин позднего репродуктивного периода, в 6 случаях — патологическое прикрепление плаценты, в одном случае — приращение плаценты. У остальных 35 (58,3%) женщин показания были сочетанными: поздний репродуктивный возраст в сочетании с первичным или вторичным бесплодием, внутриутробной задержкой развития плода I–II степени, патологией пуповины, хронической внутриутробной гипоксией плода, крупным плодом, тазовым и поперечным предлежанием плода, мужским бесплодием.

Во 2-й группе путем кесарева сечения родоразрешены 11 (27,5%) беременных по следующим показаниям: рубец на матке после 1, 2, и 3 кесаревых сечений, крупный плод, поперечное и тазовое предлежание плода, предлежание плаценты.

Общая характеристика детей при рождении по группам представлена в табл. 2.

Большинство детей всех групп родились в срок. В 1-й группе было 6 (10,0%) недоношенных от женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, а во 2-й группе — 4 (10,0%) от беременных с рубцом на матке после 3 кесаревых сечений (разница между группами оказалась статистически незначимой). Срок гестации во всех случаях во 2-й группе составил 34–35 нед, так как ввиду высокого риска угрозы материнского травматизма беременность не пролонгировалась. В контрольной группе недоношенных детей не было.

В состоянии асфиксии легкой степени в 1-й и 2-й группах родились 15 (25,0%) и 5 (12,5%) детей соответственно. Тяжелая асфиксия наблюдалась в 5 (8,3%) и в 2 (5,0%) случаях соответственно ($p < 0,05$).

Анализ перинатальных исходов показал, что гипоксия средней и тяжелой степени в 1-й группе наблюдалась в 2 раза чаще, чем во 2-й, и не наблюдалась в контрольной группе.

У 25 (41,6%) и 13 (32,5%) детей в 1-й и 2-й группах соответственно выявлено перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Легкая степень клинически проявлялась синдромом угнетения. Гипервозбудимость с легким гипертензионным

синдромом отмечена у 10 (16,6%) и 4 (10,0%) новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,001$).

Средняя степень тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС выявлена в 1-й и 2-й группах у 12 (20,0%) и у 4 (10,0%) новорожденных соответственно. В клинической картине наблюдались синдром угнетения, периодические апноэ, судороги, вегетовисцеральные нарушения, гипотония. У некоторых новорожденных отмечались гипервозбудимость и гипертензионный синдром.

Тяжелая степень перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС наблюдалась только у 3 (5,0%) и 1 (2,5%) новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно. Клинически при этом отмечались синдром угнетения, ступор (у 2), приступы апноэ, судороги, гипотония, гипертензионный синдром и вегетовисцеральные нарушения.

Все перечисленные неврологические нарушения у новорожденных 3-й (контрольной) группы отсутствовали.

Результаты нейросонографического исследования детей представлены в табл. 3.

Помимо неврологической симптоматики, в раннем неонатальном периоде у детей выявлены сопутствующая патология, а также некоторые транзиторные состояния новорожденных. Транзиторная ишемия миокарда встречалась у 8 (13,3%) детей в 1-й группе и у 3 (7,5%; $p > 0,05$) во 2-й группе. Конъюгированная желтуха наблюдалась у 13 (21,6%) и 7 (17,5%) новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно. У 2 (3,3%) и у 1 (2,5%) ребенка соответственно диагностирован синдром Дауна. Врожденные пороки развития наблюдались у 5 (8,3%) новорожденных 1-й группы. Перечисленные транзиторные состояния и аномалии развития плода в контрольной группе не наблюдались.

Вопреки создававшемуся мнению, что многогрозавшие женщины относятся к группе высокого риска неонатальной заболеваемости и смертности, в нашем исследовании мы не получили подтверждения этому [1, 2, 9, 10]. Частота развития осложнений, которые наблюдались у детей от первородящих позднего репродуктивного периода, была почти в 2 раза выше, чем в группе многогрозавших.

В литературе имеются единичные данные о том, что высокие показатели неонатальной заболеваемо-

Таблица 2. Характеристика новорожденных от матерей позднего репродуктивного периода

Table 2. Characteristics of newborns from mothers of the late reproductive period

Параметры новорожденного при рождении	1-я группа, n=60	2-я группа, n=40	3-я группа (контрольная), n=30
Масса тела, см	2782,3±0,075*	3010,0±0,98	3345,1±0,85
Длина тела, см	49,3±0,7	50,7±0,3	51,4±0,6
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	7,6±0,4	8,4±0,6	8,9±0,1
на 5-й минуте	8,2±0,8	8,6±0,4	8,8±0,2

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 3. Результаты нейросонографического исследования у новорожденных от матерей позднего репродуктивного периода
Table 3. Results of a neurosonographic study of newborns from mothers of the late reproductive period

Нейросонографические данные	1-я группа, n=60	2-я группа, n=40	3-я группа (контрольная), n=30
Отечность	18 (30,0%)*	3 (7,5%)	0
Гиперэхогенность пара-вентрикулярной зоны	4 (6,6%)*	1 (2,5%)	0
Повышение эхогенности перивент-рикулярной области	6 (10,0%)*	0	0
Вентрикуломегалия	6 (10,0%)*	2 (5,0%)	0
Интраперивентрику-лярное кровоизлияние	3 (5,0%)*	0	0
Киста сосудистого сплетения	9 (15,0%)*	3 (7,5%)	0
Киста арахноидальная	11 (18,3%)*	2 (5,0%)	0
Гидроцефалия	4 (6,6%)*	1 (2,5%)	0

Примечание. Статистически значимые различия с показателями контрольной группы: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

сти связаны с наличием у женщин позднего репродуктивного периода различной экстрагенитальной и акушерской патологии [1, 4, 9, 10]. Однако в нашем исследовании не участвовали беременные с тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологией, а также с воспалительными заболеваниями в стадии обострения. Возможно, высокая частота развития неврологических заболеваний в этом случае связана с другими факторами: возрастными изменениями половых клеток, беременность, наступившая с применением репродуктивных технологий, прием гормональных препаратов в раннем сроке беременности.

Закключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у женщин позднего репродуктивного периода

в 2 раза чаще рождаются дети в состоянии асфиксии, при этом у них в 1,5 раза чаще отмечаются высокие показатели неврологических нарушений, наблюдается более сложная постнатальная адаптация и чаще выявляется патология перинатального периода. Следует отметить, что по выраженности всех нарушений достоверно чаще выделяются первородящие позднего репродуктивного периода.

Эти данные очень важны не только для акушеров с целью выработки тактики ведения и родоразрешения беременной позднего репродуктивного периода, но и для педиатров-неонатологов с целью правильной оценки состояния плода, определения тактики ведения и лечения новорожденных, а также включения их в группу высокого риска развития неврологических нарушений с ранних сроков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пахомов С.П., Юдина И.А., Степенко Ю.В., Сычева А.В. Особенности течения беременности и родов у первородящих и многорожавших женщин Белгородской области. В сборнике: наука и образование: отечественный и зарубежный опыт пятнадцатая международная научно-практическая конференция. Белгород, 2018; 331–335. [Pahomov S.P., Yudina I.A., Stepenko Yu.V., Sycheva A.V. Peculiarities of pregnancy and childbirth in first-born and high-cost women of the Belgorod region. In the collection: science and education: domestic and foreign experience the fifteenth international scientific and practical conference. Belgorod, 2018; 331–335. (in Russ.)]

2. Алигаджиев М.А. Особенности течения беременности у многорожавших женщин. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки 2019; 4: 110–112. [Aligadzhiev M.A. Features of the course of pregnancy in multi-pregnant women. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskie nauki. 2019; 4: 110–112. (in Russ.)]

3. Омарова Х.М. Плацента и ее состояние при варикозной болезни у многорожавших. Акушерство и гинекология. 2009; 5:10–12. [Omarova Kh.M. Placenta and its condition in varicose veins in high-priced patients. Akusherstvo i ginekologiya. 2009; 5:10–12. (in Russ.)]

4. Малышева Н.Н., Саломыкова Е.В., Прусаков В.Ф., Морозова Е.А. Пароксизмальные расстройства у детей, рожденных юными и возрастными первородящими. Практическая медицина 2012; 57(2):163–166. [Maly'sheva N.N., Salomykova E.V., Prusakov V.F., Morozova E.A. Paroxysmal disorders in children born young and age-old firstborns. Prakticheskaya meditsina. 2012; 57(2):163–166. (in Russ.)]

5. Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. Акушерство, гинекология и репродукция 2018; 12(3): 56–63. [Pizhelaury E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.V. Children's health after assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija 2018; 12(3): 56–63]

6. Liss J., Chromik I. Gurrent metods for preimplantation genetic diagnosis. Ginecol Polska 2016; 87(7): 522–6

7. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Основные показатели здравоохранения. Статистический сборник. М., 2018; 49. [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V. Resources and activities of health care organizations. Key health indicators. Statistical compilation. Moscow, 2018; 49. (in Russ.)]

8. *Гараева А.С.* Медико-социальные аспекты состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Чеченской Республики. Опыт практической стандартизации. 2015; 9: 33–37. [*Garaeva A.S.* Medico-social aspects of the state of reproductive health of women of fertile age in the Chechen Republic. Opyt prakticheskoi standartizatsii 2015; 9: 33–37. (in Russ.)]
9. *Каримова Н.А.* Особенности репродуктивного анамнеза, течения беременности и родов у первородящих и многорожавших женщин низкогогорья, среднегорья и высокогорья. Вестник Омского государственного университета 2017; 1: 66–70. [*Karimova N.A.* Features of reproductive anamnesis, pregnancy and childbirth in first-born and high-priced women of the low mountains, middle mountains and highlands. Vestnik Omskogo gosudarstvennogo universiteta 2017; 1: 66–70. (in Russ.)]
10. *Подзолкова Н.М., Назарова С.В., Чижова М.А., Прилепина И.А.* Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. Фарматека 2016; 3(316): 62–67. [*Podzolkova N.M., Nazarova S.V., Chizhova M.A., Prilepina I.A.* Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women of late reproductive age. Farmateka 2016; 3(316): 62–67. (in Russ.)]

Поступила: 22.06.20

Received on: 2020.06.22

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будет проходить Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru