



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 67

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

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

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год. Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436

от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redaksiya@pedklin.ru

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

Каталог «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 № 0124

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., заместитель директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Генпе 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
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Крапивкин А.И. д.м.н., 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
Морозов Д.А. 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
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шербаков 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
Вялкова 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
Зоркин С.Н. д.м.н., проф., г. Москва, 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
Маливская 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., Дания
Переновска П.И. проф., г. София, Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Суарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
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. 67

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

1.2022

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., Deputy 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

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
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.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia
Kuchero Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.Y., MD, PhD, Tver, 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
Dobrovano O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, 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
Perenovska 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
Chepurina M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine. At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

«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 № 0124

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Папышева О.В.,
Борзакова С.Н.
Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской
практики

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Перфильев В.Ю., Мирошниченко А.Г., Желев В.А.,
Девальд Э.В.
Современные аспекты противосудорожной фармако-
терапии у новорожденных

Иванов С.Д., Слизовский Г.В., Шикунова Я.В.
Актуальные вопросы хирургического лечения новоро-
жденных детей с тонкокишечными стомами

Леонтьева И.В.
Современная стратегия лечения миокардитов у детей

Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П.
Место кисломолочных продуктов в структуре флекси-
тарианской диеты

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Демикова Н.С., Подольная М.А., Сухомьясова А.Л.,
Лапина А.С., Слепцов А.Н., Федоров А.И., Максимова Н.Р.
Частот врожденных пороков развития в Республике
Саха (Якутия)

Гришуткина И.А., Науменко Е.И., Самошкина Е.С.,
Храмухина С.С.
Пренатальная диагностика врожденных пороков раз-
вития в Республике Мордовия

Долотова Н.В., Филькина О.М., Малышкина А.И.,
Назаров С.Б., Воробьева Е.А., Кочерова О.Ю.,
Матвеева Е.А.
Факторы риска нарушения здоровья детей, родивших-
ся с массой тела менее 1500 г

Медведева В.В.
Триггерная роль инфекционных агентов в генезе вне-
запной смерти грудных детей

Мамедов А.А., Геппе Н.А., Скакодуб А.А., Волков Ю.О.,
Паршикова С.А., Горлова Н.В., Мазурина Л.А.,
Дудник О.В.
Междисциплинарная программа ранней реабилитации
новорожденных с расщелиной губы и неба

Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Мороз Т.Б.,
Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л.,
Ключкина А.И., Кадриев А.А., Гильфанов Н.М.
Многообразие эффектов кремния диоксида коллоид-
ного в лечении антибиотик-ассоциированной диареи
у детей

Поляков В.К., Шутрова А.В., Болотова Н.В.,
Филина Н.Ю., Райгородская Н.Ю., Дронова Е.Г.
Диагностика диабетической нефропатии и хрониче-
ской болезни почек у детей допубертатного возраста
с сахарным диабетом 1-го типа

Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В., Касумов В.Р.,
Охрим И.В., Орел В.В.
Клинические проявления и диагностика последствий
черепно-мозговой травмы у детей

Луговая Е.А., Аверьянова И.В.
Оптимизация рациона детей с ограниченными воз-
можностями здоровья

EDITORIAL

5 Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Papysheva O.V.,
Borzakova S.N.
Microbiota and child health: objectives of medical practice

LITERATURE REVIEW

14 Perfil'ev V.Yu., Miroshnichenko A.G., Zhelev V.A.,
Devald E.V.
Modern aspects of anticonvulsant pharmacotherapy in new-
borns

21 Ivanov S.D., Slizovskij G.V., Shikunova Ya.V.
Enterostomy in neonates: relevant review of surgical treat-
ment

28 Leontyeva I.V.
Modern strategy for the treatment of myocarditis in children

39 Khavkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P.
Place of fermented milk products in a flexitarian diet
structure

ORIGINAL ARTICLES

47 Demikova N.S., Podol'naya M.A., Sukhomyasova A.L.,
Lapina A.S., Sleptsov A.N., Fedorov A.I., Maksimova N.R.
Prevalence of congenital malformations in the Republic
of Sakha (Yakutia)

52 Grishutkina I.A., Naumenko E.I., Samoshkina E.S.,
Khramikhina S.S.
Prenatal diagnosis of congenital malformations in the Re-
public of Mordovia

58 Dolotova N.V., Filkina O.M., Malyshkina A.I., Nazarov S.B.,
Vorobieva E.A., Kocherova O.Yu., Matveeva E.A.
Risk factors for health problems in children born weighing
less than 1500 g

65 Medvedeva V.V.
Trigger role of infectious agents in the genesis of sudden in-
fant death

71 Mamedov A.A., Geppe N.A., Skakodub A.A., Volkov Yu.O.,
Parshikova S.A., Gorlova N.V., Mazurina L.A.,
Dudnik O.V.
Interdisciplinary approach to early rehabilitation of new-
borns with cleft lip and cleft palate

76 Zakirova A.M., Fayzullina R.A., Moroz T.B.,
Shayapova D.T., Kadriev A.G., Rashitova E.L.,
Klyushkina A.I., Kadriev A.A., Gilfanov N.M.
Variety of effects of colloidal silicon dioxide in the treatment
of antibiotic-associated diarrhea in children

82 Polyakov V.K., Shutrova A.V., Bolotova N.V., Filina N.Yu.,
Raygorodskaya N.Yu., Dronova E.G.
Diagnosis of diabetic nephropathy and chronic kidney dis-
ease in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus

89 Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Kasumov V.R.,
Okhrim I.V., Orel V.V.
Clinical manifestations and diagnosis of the consequences
of traumatic brain injury in children

94 Lugovaya E.A., Averyanova I.V.
Optimizing the diet of children with disabilities

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Левченко О.А., Руденская Г.Е., Маркова Т.В.,
Бессонова Л.А., Марахонов А.В., Нагиева С.Э.,
Шагина О.А., Лавров А.В.

Аутосомно-доминантная умственная отсталость, связанная с геном *MED13L*

Литвинова Н.А., Сухоруков В.С., Ардаширова Н.С.,
Ахмадуллина Д.Р., Баранич Т.И.

Анализ митохондриальной ДНК в нескольких поколениях одной семьи: значение для дифференциальной диагностики митохондриального заболевания

Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М.

Интраоперационная манифестация синдрома слабости синусного узла у ребенка 8 месяцев

Ефремова О.С., Брегель Л.В., Матюнова А.Е.,
Руденко Н.Ю., Баракин А.О., Коринец Т.С.

Синдром Казабаха—Мерритта без кожных проявлений у младенца

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Рынгаченко Е.С., Новак А.А., Киреева И.П.,
Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л.

Клинические особенности бронхиальной астмы у детей с нарушениями психики

Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М.,
Котелева С.И., Капустин И.В., Скирда Т.А., Бунин С.В.
Клинико-иммунологическая эффективность применения азоксимера бромиды при коклюше у детей

Федотова М.В., Иншаков Д.В., Бывальцева С.Ю.,
Шкавро Т.К., Галченко В.М., Колесникова Л.Р.,
Евдокимова Ю.А.

Синергический подход к оценке эффективности глицерофосфата кальция и хлорида магния в профилактике кариеса зубов у подростков с соматическими заболеваниями

CLINICAL CASES

101 Levchenko O.A., Rudenskaya G.E., Markova T.V.,
Bessonova L.A., Marakhonov A.V., Nagieva S.E.,
Shchagina O.A., Lavrov A.V.

Autosomal dominant intellectual disability associated with the *MED13L* gene

108 Litvinova N.A., Sukhorukov V.S., Ardashirova N.S.,
Akhmadullina D.R., Baranich T.I.

Analysis of mitochondrial DNA in several generations of the same family: implications for the differential diagnosis of mitochondrial disease

112 Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M.

Intraoperative manifestation of sick sinus syndrome in an eight-month-old child

120 Efremova O.S., Bregel L.V., Matyunova A.E.,
Rudenko N.Yu., Barakin A.O., Korinets T.S.

Kasabach—Merritt syndrome without skin manifestations in an infant

FOR THE PRACTITIONER

125 Ryngachenko E.S., Novak A.A., Kireeva I.P., Sokolova L.V.,
Mizernitskiy Yu.L.

Clinical features of bronchial asthma in children with mental disorders

132 Popova O.P., Blyakher M.S., Fyodorova I.M., Koteleva S.I.,
Kapustin I.V., Skirda T.A., Bunin S.V.

Clinical and immunological efficacy of azoximer bromide in pertussis in children

139 Fedotova M.V., Inshakov D.V., Byvaltseva S.Yu.,
Shkavro T.K., Galchenko V.M., Kolesnikova L.R.,
Evdokimova Yu.A.

Synergistic approach to evaluating the effectiveness of calcium glycerophosphate and magnesium chloride in the prevention of dental caries in adolescents with somatic diseases

Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики

Л.А. Харитонов¹, К.И. Григорьев¹, О.В. Папышева^{1,2}, С.Н. Борзакова¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» ДЗМ, Москва, Россия

Microbiota and child health: objectives of medical practice

L.A. Kharitonova¹, K.I. Grigoriev¹, O.V. Papyшева^{1,2}, S.N. Borzakova¹

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

²City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма ребенка. Важно знать процессы формирования кишечной микробиоты, начинающиеся внутриутробно. Ребенок продолжает получать микрофлору матери в течение родов и грудного вскармливания. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют, что наиболее тесно процесс микробной колонизации ребенка связан с особенностями питания. Главный фактор поддержания стабильности и резистентности нормобиоты — это микробные аутометаболиты. Рассмотрены наиболее перспективные направления пробиотических биотехнологий и разработки метаболитных пробиотиков (метабиотиков), пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков). Понимание процессов формирования кишечной микрофлоры позволяет разрабатывать эффективные методы профилактики и коррекции микроэкологических и моторных нарушений в возрастном аспекте.

Ключевые слова: дети, микробиота кишечника, пробиотики, пребиотики, метабиотики.

Для цитирования: Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Папышева О.В., Борзакова С.Н. Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 5–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13

The microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of homeostasis in the child's body. It is important to know the processes of formation of the intestinal microbiota that begin in utero. The baby continues to receive the mother's microflora during childbirth and breastfeeding. The results of molecular genetic studies indicate that the most intensive process of microbial colonization of a child is associated with dietary habits. The main factor in maintaining the stability and resistance of normobiota is microbial autometabolites. The most promising areas of probiotic biotechnology and the development of metabolic probiotics (metabiotics), probiotics in combination with prebiotics (synbiotics) are considered. Understanding the processes of formation of intestinal microflora allows developing effective methods for the prevention and correction of microecological and motor disorders of the gastrointestinal tract in the age aspect.

Key words: children, intestinal microflora, probiotics, prebiotics, metabiotics.

For citation: Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Papyшева O.V., Borzakova S.N. Microbiota and child health: objectives of medical practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 5–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13

На фоне признания участия микробиоты в формировании здоровья ребенка педиатрическое научное сообщество приняло на вооружение ряд важных новых постулатов. Основные из них следующие: нарушение «качества» микробиоты может приводить к отставанию развития ребенка, возникновению инфекционных, метаболических и иммунных

заболеваний; микробиота кишечника — это отдельная система организма [1, 2].

Какие факторы обеспечивают «здоровый» состав микробиоты? Физиологичное течение беременности, естественное родоразрешение, раннее прикладывание к груди, кратковременность пребывания в роддоме, грудное вскармливание, полноценное разнообразное питание ребенка, применение экологически чистых продуктов, отказ от применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных, обоснованное применение антибиотиков, отказ от излишней стерильности жизни и др. Существование человека без микроорганизмов также невозможно, как без воздуха, кислорода, пищи, воды, гравитации: хологенная теория сменила синтетическую теорию эволюции [3]. Многие ее положения изменили теоретические взгляды на течение болезней, некоторые внедрены в клиническую практику или требуют более серьезного отношения «на местах» [4].

Различают два понятия: микробиота и микробиом. Микробиота — совокупность микроорганизмов, находящихся в состоянии симбиоза с макро-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Папышева Ольга Виуленовна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, гл. врач Городской клинической больницы им. С.С. Юдина, ORCID: 0000-0002-1143-669X 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4

Борзакова Светлана Николаевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(1)

организмом. Микробиота распределена на теле человека неравномерно и образует скопления в местах контакта с окружающей средой. Такие участки называются биотопами. Выделяют биотопы кожи, ротовой полости, респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов. В свою очередь микробиом — совокупность генетического материала микроорганизмов внутри биотопа.

Методы молекулярно-генетического секвенирования последнего поколения (высокопроизводительное метагеномное 16S рРНК секвенирование и полногеномное секвенирование) позволили в сотни раз ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК, картировать десятки тысяч микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов, простейших, обитающих в организме человека, особенно в ротовой полости. Совокупный вес всех микробов человека составляет от 3 до 5% от общего веса, весомее чем мозг или сердце. Их количество в 10 раз больше наших собственных клеток. В состав микробиоты человека входят эукариотические бактерии (содержащие ядро), прокариотические бактерии (доядерные), археи, грибы, вирусы, в основном представленные бактериофагами.

Микробиота у каждого человека имеет свой индивидуальный состав, закладывается внутриутробно. Уникальный микробиом таит в себе плацента. Состав определяется микрофлорой матери из ротовой полости, кишечника, влагалища, что подтверждает гематогенный путь их переноса. В плацентарном микробиоме преобладают представители *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tanneriae* и *Neisseria*. Влияние микробиоты матери на микробиом формирующегося организма (эпигенетическое влияние) особенно выражено во время родов, грудного вскармливания, заметно в первые 2 года жизни; стабилизация микробиоты ребенка наступает к 7 годам, хотя динамика развития прослеживается на протяжении всей жизни [4, 5]. Наблюдаемое повышение видового разнообразия бактериальной 16S рРНК в меконии у младенцев гестационного возраста <33 нед, отрицательное коррелирование наличия *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photobacterium* и *Tannerella* с гестационным возрастом служат доказательством в поддержку гипотезы, что микробиом кишечника плода, полученный из проглоченных околоплодных вод, участвует в воспалительных реакциях, которые приводят к преждевременным родам.

Кишечная микробиота как отдельный экстракорпоральный/«виртуальный» орган. Кишечная микробиота активно влияет на процессы жизнедеятельности макроорганизма (пищеварение, метаболизм веществ, состояние органов желудочно-кишечного тракта, функционирование иммунной системы, центральной нервной системы (ЦНС), контроль над канцерогенезом и др.) Качество микробной колонизации кишки новорожденного первоначально зависит от состава

микробиоты кишечника матери, состоятельности плацентарного барьера, контаминации патогенными микроорганизмами околоплодных вод, способа родоразрешения (новорожденный контактирует с микробиотой вагинального канала при естественных родах, материнской кожи, медперсонала при оперативных родах), вида вскармливания.

Выделяют 4 фазы развития микробиоты кишечника: в первую фазу (от рождения до 2 нед) преобладают *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*; во вторую фазу (с 2 нед до введения прикорма) — увеличивается количество *Bacteroides*; в третью фазу (от введения прикорма до завершения грудного вскармливания) продолжается увеличение количества *Bacteroides*, рост анаэробных грамположительных кокков (пептококков и пептострептококков), четвертая фаза наступает после отмены грудного вскармливания с постепенным формированием «взрослого» относительно стабильного типа микробиома кишечника примерно к 3 годам жизни.

Основной характеристикой микробиоты является разнообразие микроорганизмов позволяющее реализовывать множество метаболических путей. Выделяют α - и β -разнообразие: α -разнообразие — разнообразие внутри сообщества, например внутри микробиоты кишечника; β -разнообразие — сообщество микроорганизмов, отличающиеся в популяциях, например состав микробиоты кишечника жителей города и села.

Кишечный эпителий играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Метагеномные исследования позволили понять состав кишечного микробиома, но более 99% микробов, населяющих кишечник, не культивируются или плохо культивируются. Таксономический состав микробиоты кишечника человека значительно варьирует на индивидуальном уровне, хотя важный факт — у членов одной семьи живут схожие бактерии. Ребенок, с молоком матери впитывая «семейные» микроорганизмы, получает семейные/национальные вкусовые пристрастия.

Вариабельность всего в нескольких генах между идентичными в остальном бактериальными штаммами могут привести к критическим фенотипическим различиям. Обнаружены множественные ассоциации между геномом микробиома и факторами риска развития болезней хозяина. Раскрыто несколько возможных биохимических связей между микробиомом и его хозяином, прежде всего через грамположительных бактерий из рода *Anaerostipes*, обитающих в кале человека, которые кодируют составной путь катаболизма инозита — биосинтез бутирата, наличие которого связано с более низким уровнем метаболизма организма хозяина [6].

Относительно новым считается открытие микробиоты билиарной системы — многокомпо-

нентной микрофлоры, которая проявляет активность не только при развитии определенных заболеваний, но и в норме. Таксономическое разнообразие микробиоты билиарной системы выше, чем в кишечнике. В среднем в желчи и желчных камнях у каждого больного идентифицируют до 500 различных видов бактерий. Обнаружено сходство между микробиотой кишечника и желчевыводящих путей, но существуют и значительные различия: желчные пути содержат относительно низкую концентрацию бактерий отдела *Bacteroidetes*, которые вместе с представителями отдела *Firmicutes* составляют преобладающую долю микробного сообщества кишечника, а также более высокий уровень состава *Proteobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Actinobacteria*, *Thermi* и *Cyanobacteria* [7].

Микробиота человека служит функциональной системой в организме, обладающей резервом адаптационных возможностей к меняющимся условиям внутренней и окружающей среды. Функции, которые выполняет микробиота кишечника в организме человека, следующие:

- метаболическая: участие в обмене белков, жиров, углеводов; детоксикация ксенобиотиков, лекарственных средств. Благодаря наличию специфических ферментов микробиота способна перерабатывать неперевариваемые углеводы (ксилоглюканы, олигосахариды) с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые служат источником энергии для энтероцитов, участвуют в регуляции моторики кишечника, выработки слизи, гомеостазе глюкозы. Микробиота участвует в синтезе витаминов группы В, витамина К, фолатов. Кишечные бактерии, содержащие в геноме ген *tdc*, продуцируют фермент тирозиндекарбоксилазу, который превращает L-дофу в дофамин, снижая биодоступность препарата из тонкой кишки [8];

- защитная: микроорганизмы-комменсалы участвуют в создании кишечного барьера за счет конкурентного подавления патогенов и синтеза антимикробных метаболитов, участии в подпитке энтероцитов. Нарушение кишечного барьера может привести к транслокации условно-патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности с образованием очагов эндогенной инфекции, сепсиса, полиорганной недостаточности [3, 9];

- иммунная: в первые годы жизни ребенка на фоне изменения питания происходит совместная эволюция кишечного микробиоценоза и GALT-системы (Gut-Associated Lymphoid Tissue) кишечника с участием преимущественно микробиоты матери (вагинальной, грудного молока, кожной, кишечной); на этом фоне осуществляется становление противoinфекционного иммунитета, толерантности к представителям собственной микробиоты, в частности, через взаимодействие дендритных клеток с Т-хелперами 17-го типа. Микробиом влияет на формиро-

вание иммунной памяти при вакцинации, в частности от гриппа. При испытании лиц с ранее низкими титрами антител наблюдалось значительное нарушение H1N1-специфической нейтрализации и связывания ответов IgG₁ и IgA [10];

- регуляторная: участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот — желчные кислоты, конъюгированные с глицином или таурином, поступают в составе желчи в двенадцатиперстную кишку, деконъюгируются и метаболизируются ферментами кишечной микробиоты терминальной части тонкой кишки во вторичные и третичные желчные кислоты с последующим попаданием в систему воротной вены и печень.

Роль микробиоты и все направления ее деятельности трудно оценить. Бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, тестостерон, норадреналин, дофамин и др. Воздействуя на стенку кишечника, эти вещества попадают в кровоток, влияя на наш мозг, формируют вкусовые пристрастия, привычки и даже поведение. Связь головного мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. Концепция оси кишечник — головной мозг — кишечник стала парадигмой. Учитывая взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой, ось продлевают: кишечник — головной мозг — иммунная система — микробиота.

Открыты многочисленные свойства микробиоты, прежде всего положительные, но в отдельных случаях существуют и отрицательные. Так, бактерии подавляют заражение одними вирусами и способствуют заражению другими. Эти эффекты происходят при прямом и/или косвенном воздействии микробиоты (ее метаболитов) с эпителиальными клетками и вирусными частицами организма хозяина. Получается, что выбор антибиотика способен опосредованно снижать или увеличивать риск развития кишечных вирусных инфекций. Кишечная микробиота способствует метаболическому здоровью человека-хозяина и в случае отклонения от нормы участвует в патогенезе различных общих метаболических нарушений, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольные заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания [11].

Даже настроение ребенка зависит от состава микробиоты. Микробы способны синтезировать бензодиазепины — вещества, близкие по формуле к феназепаму. Полноценный состав микробиома поддерживает психологическую устойчивость. Долгосрочные нарушения состава кишечной микробиоты, наоборот, оказывая негативное влияние на развитие ЦНС, увеличивают риск таких неблагоприятных последствий для ребенка, как синдром дефицита внимания, снижение способности к обучению, памяти и нарушения в эмоциональной сфере. Поэтому понятно значение, которое мы придаем естественному вскармливанию.

Только нутриентный состав грудного молока способен сформировать оптимальный состав кишечной микробиоты у младенца [12].

Важно поддерживать состав кишечной микробиоты, чему способствуют регулярные физические упражнения. Бактерии, населяющие ребенка, «ответственны» за его выносливость, быстрое восстановление. Этот вывод напрашивается по результатам обследования микробиома спортсменов [13]. Определенный вид активности (бег, гребля и др.) формирует конкретную микробиоту. В процессе физических нагрузок у спортсменов становится больше бактерий, умеющих перерабатывать молочную кислоту, углеводы и клетчатку, что помогает преодолевать возрастающие нагрузки. Благоприятно воздействуют на состав кишечной микробиоты неинтенсивные аэробные нагрузки, что подтверждает пользу регулярных физических упражнений.

Роль биопленок (biofilms). Выстилая весь организм человека (снаружи и внутри), биопленки из микроорганизмов обеспечивают стратегию выживания, сохранения и участия микросимбионтов в гомеостазе. Способность к биопленкообразованию обнаруживается уже при рождении ребенка. Состав биопленки на удивление постоянен. Особое значение также имеют микроорганизмы, колонизирующие желудочно-кишечный тракт [14]. Жизнедеятельность микроорганизмов внутри биопленки регулируется QS-системой (Quorum Sensing — чувство кворума) посредством выделения сигнальных молекул.

Существование микроорганизмов в виде биопленок способствует, с одной стороны, активизации ферментативных процессов, усвоению питательных веществ, активному обмену продуктами метаболизма между представителями микробиоты. С другой стороны, иммунная дисрегуляция может привести к замене биопленок с индигенной микрофлорой на смешанные полимикробные сообщества, содержащие условно-патогенные бактерии и грибы, способствовать формированию очагов эндогенной инфекции и низкой эффективности антибиотикотерапии [13, 15].

В микробных сообществах в первые месяцы жизни ребенка преобладают гены, ответственные за усвоение лактата, а после введения прикорма — гены, отвечающие за утилизацию углеводов, биосинтез витаминов и распад ксенобиотиков. Привычку малышей тащить все незнакомые предметы в рот можно объяснить серьезной эволюционной выгодой. Дети «сканируют» окружающую среду для выявления новых бактерий и во время кормления передают их матери. Организм матери вырабатывает антитела и клетки памяти, а буквально во время следующего кормления отдает их ребенку обратно. Так иммунная система матери обучает иммунную систему ребенка справляться с новыми бактериями.

Нарушения кишечной микробиоты и заболевания. Недостаточное питание, кишечные инфекции, повторные курсы антибиотиков у детей в раннем детстве могут приводить к персистирующему нарушению состава микробиоты, к незрелости микробиома, снижению и/или повышенному микробному разнообразию с многочисленными негативными последствиями. Особый интерес вызывает роль микробиома-хозяина в контексте восприимчивости к различным штаммам вирусов. Большинство вирусов проникает в организм человека через поверхности слизистой оболочки, которые традиционно заселены комменсальными микробами. Они становятся частью иммунной защиты хозяина. Однако вирусы разработали механизмы, позволяющие уклоняться от иммунной защиты и прорывать гомеостаз на пораженных участках слизистой оболочки. Микробиота сама может быть механизмом уклонения от вирусов. Сложные взаимодействия внутри микросреды определяют и исход болезни.

К заболеваниям, патогенетически связанным с изменениями в составе микробиоты кишечника, относят ожирение, метаболический синдром, аллергические заболевания, в том числе бронхиальную астму, воспалительные заболевания кишечника, онкозаболевания кишечника, синдром раздраженной кишки, заболевания печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени), респираторные, психические (расстройства аутистического спектра), аутоиммунные заболевания. Состав кишечной микробиоты оказывает влияние на развитие колоректального рака. В разработке эффективные подходы к канцеропревенции.

Кишечный микробиоценоз служит основным источником уропатогенной флоры (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*). Учитывают формулу антибактериальных препаратов. Именно с их влиянием на состав микробиоты у детей раннего возраста связывают развитие бронхиальной астмы, аллергических заболеваний, ожирения, аутизма [16]. У детей, рожденных с помощью кесарева сечения, отмечено снижение разнообразия микробиоты (низкая численность и разнообразие типа *Bacteroidetes*), сохраняющееся в течение 2 лет; особенности микробного статуса коррелируют с низкими уровнями Th1-ассоциированных хемокинов (CXCL10 и CXCL11) в сыворотке крови, т.е. сопровождаются изменением характера иммунного ответа в сторону аллергической предрасположенности. А.К. Örtqvist и соавт. [17] обнаружили связь между приемом антибиотиков во время беременности, особенно в III триместре, но не в инфантильном возрасте, и последующим развитием воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, в меньшей степени язвенного колита).

На основании биоструктуры фекальных проб можно отличить друг от друга язвенный колит

и активную болезнь Крона от других желудочно-кишечных заболеваний. Согласно концепции оси кишечник—кожа обсуждается связь между микробиомом кишечника и различными кожными заболеваниями (атопический дерматит, акне, псориаз, розацеа).

Важными факторами в патогенезе развития у детей функциональных желудочно-кишечных расстройств служат дефицитные показатели содержания бифидобактерий, появление штаммов *E. coli* с измененными свойствами и увеличение микробной плотности доминирующих видов условно-патогенных бактерий — *Klebsiella spp.* и *Staphylococcus aureus*. Клебсиеллы обладают способностью к формированию биопленочных сообществ (у 48,1% детей до года и у 50% детей старше года). Персистенция *Klebsiella spp.* с биопленкообразующей способностью имеет значение для сохранения и длительного существования ассоциативного патомикробиоценоза, усугубляющего дисфункцию кишечника.

Установлены влияние микробиоты на формирование нормальной моторной функции кишечника и возможная роль нарушений микробиоты в развитии сенсорно-моторной дисфункции кишечника и функциональных патологических состояний. Изменения полостной микробиоты кишечника приводят к системному нарушению пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта. Избыточный бактериальный рост, выявленный у 78,6% пациентов с дуоденостазом, обусловлен в большинстве случаев недостаточностью илеоцекального клапана [14].

Взаимодействие между микробиотой (как нормальной, так и измененной) и иммунной системой кишечника (лимфоидной тканью) приводит к выделению пептидов и других нейроактивных веществ, которые вызывают локальные и системные нейромышечные расстройства, характерные, в частности, для синдрома раздраженной кишки и лежащих в основе его проявлений. R. Pittayanon и соавт. [18] представили обзор 24 исследований, в которых изучалась микробиота у больных с синдромом раздраженной кишки. Содержание семейства *Enterobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), семейства *Lactobacillaceae* и рода *Bacteroides* было увеличено у пациентов с данным синдромом по сравнению с контролем, тогда как содержание некультивируемых *Clostridiales I*, рода *Faecalibacterium* (включая *Faecalibacterium prausnitzii*) и рода *Bifidobacterium* было снижено. Разнообразие микробиоты также в основном было уменьшено у больных с синдромом раздраженной кишки [18].

Состав кишечной микробиоты изменяется под действием приема лекарственных препаратов, в частности антибиотиков. Постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов также может изменить состав кишечных бактерий и усугубить цитотоксичность желчных кислот. Кишечные бактерии перемешаются в слизистую оболочку, а затем липополисахарид, высвобождает-

мый из микробиоты кишечника, объединяется с Toll-подобным рецептором 4-го типа и вызывает чрезмерное производство оксида азота и провоспалительных цитокинов. Последствия воздействия лекарственных препаратов на микробиом, их роль в развитии энтеропатий в настоящее время активно изучаются [16].

Следует отметить, что мнение педиатров о том, что больной ребенок может «просто перерасти» синдром раздраженной кишки, распространено не только в странах постсоветского пространства, но и в Европе. Для получения объективного ответа на вопрос о возможности спонтанного самоизлечения ребенка от синдрома раздраженной кишки необходимо обычное наблюдение, которое показывает, что при правильно установленном диагнозе и в отсутствие систематической терапии симптоматика заболевания у детей с течением времени не только не исчезает, а даже прогрессирует.

Резистентность микробов к антибиотикам. Микробиом может быть источником резистента, т.е. содержать бактерии с генами антибиотикорезистентности. Высокая способность к биопленкообразованию для условно-патогенной флоры кишечника ведет к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. У представителей микробиоты кишечника обнаружены гены, кодирующие ферменты, которые разрушают антибиотики, в частности аминогликозидфосфотрансферазы. Эти гены найдены у представителей *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Ruminococcus obeum*, *Roseburia hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* и *Clostridium difficile*. Возникает возможность при клиническом обследовании больных с инфекционными заболеваниями выбора антибиотиков для их лечения с учетом антибиотикорезистентности.

Коррекция микробиоты. Терапевтические подходы к коррекции выявленных нарушений: применение длительной диетической коррекции с целью изменения энтеротипа микробиоты, назначение про- и пребиотиков, антибактериальной терапии и фекальной трансплантации. Выбор определяется выраженностью выявленных нарушений [11, 14].

Существуют следующие практические советы по восстановлению и сохранению «здоровой» микробиоты кишечника у детей с точки зрения питания:

- употребление большого количества клетчатки, предпочтительны разнообразные сезонные фрукты и овощи с высоким содержанием клетчатки (артишоки, лук, чеснок и др.);
- употребление пищи и напитков с высоким уровнем полифенолов, которые содержатся в орехах, семенах, ягодах, оливковом масле, кофе и зеленом чае;
- регулярное употребление ферментированных продуктов, содержащих живые микробы (кефир, ацидофилин, ряженка, йогурт, молочные сыры, бобы натто);

- избегать искусственных подсластителей (аспартам, сахарин, сукралоза);

- избегать перекусов — интервалы между приемами пищи способствуют сохранению суточного ритма активности кишечной микробиоты.

Недоношенность с середины 2000-х годов в нашей стране рассматривалась как результат дисбиотических изменений в организме матери, и даже рекомендовалось активное использование пробиотиков во время беременности. Некоторые продукты способны выступать в роли питательных субстанций для микробиоты, а другие — изменять свои свойства в результате их метаболизма кишечной флорой, обладают выраженной антиоксидантной активностью.

Средствами первого ряда в коррекции микробиоты у детей остаются пробиотики. Наиболее перспективным направлением пробиотических биотехнологий считается разработка метаболитных пробиотиков (метабиотиков), пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков).

Пробиотики. В педиатрической практике накоплен положительный опыт их использования. Особенно в лечении рото- и норовирусной кишечных инфекций. Доказана эффективность пробиотиков для предотвращения или сокращения длительности острой диареи, диареи путешественников и др. Один из наиболее изученных пробиотиков — *Bifidobacterium Lactis*, известный как Bb12, часто сочетают с *Lactobacillus acidophilus* LA-05. Используют также *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus Reuteri*, дрожжи *Saccharomyces boulardii* и др. Эффективность *Lactobacillus Reuteri* показана в редуцировании симптомов младенческих коликов, при профилактике и лечении запоров, гастроэзофагеального рефлюкса, некротизирующего энтероколита новорожденных. Считается, что существует «окно возможностей», когда успешная ранняя колонизация способна предотвратить развитие заболевания, в том числе за счет пробиотиков. Например, у детей, которые получали дополнительно *Bifidobacterium breve* в раннем постнатальном периоде (1-я неделя и 3 мес), отмечено снижение риска развития атопического дерматита на первом году жизни [19].

Наиболее широко распространенные в педиатрии пробиотики — мультиштаммовые мультивидовые. Одни содержат *B. longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. rhamnosus*, а также лизат *Saccharomyces cerevisiae* и рекомендуются для профилактики антибиотикоассоциированной диареи, а другие — *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis* и *L. rhamnosus*.

Эффективны биопрепараты, в состав которых входит *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus GG* в комбинации с другими пробиотическими штаммами. Преимущества имеют средства (например, ПРЕМА Дюо Кидс — *Lactobacillus rhamnosus GG* + *B. breve* BR03), которые можно применять у детей с первого месяца жизни, и удобные детские формы в виде легко дозируемых капель. В терапии атопического дерматита хорошо

зарекомендовал себя Максилак Бэби, выпускаемый в форме лиофилизата в гранулах, специально для детей с первых дней жизни. Препарат содержит 9 специально подобранных штаммов полезных бактерий, включая *L. rhamnosus GG* и *B. longum BG-7* в концентрации 1 млрд КОЕ, а также пребиотический компонент фруктоолигосахариды.

Осторожный оптимизм. Проведенные в последние годы исследования развеяли стойкий «миф» о ценности классических пробиотиков, основанный на наличии живых пробиотических бактерий в препарате. Ведь до толстой кишки доходит ничтожный процент от употребленных *per os* живых микробов.

Часто пробиотические клетки обладают биосовместимостью, вступают в антагонистические взаимоотношения с аутоштаммами микробиома пациента. При повышенных дозировках пробиотики способны инициировать транслокацию кишечной микробиоты в брюшную полость с развитием инфекционно-токсического шока.

Следует с осторожностью относиться к применению в период новорожденности пробиотиков, не разрешенных для этого возраста. Это грозит потенциальной опасностью развития некротизирующего энтероколита. Пробиотикотерапия должна учитывать индивидуальный подбор пробиотических препаратов, созданных на основе аутологичных штаммов, в первую очередь бифидо- и лактобактерий.

Эффективность одновременного приема пробиотиков и антибиотиков, о которой сообщают телевизионные рекламные ролики, является с научной точки зрения спорной и недоказанной. Эффект от такой терапии для профилактики антибиотикоассоциированной диареи возможен только в случае, если прием лекарственных средств разнесен во времени и сопровождается диареей, грозящей обезвоживанием. Неверным считаем утверждение, что пробиотики должны быть антибиотикоустойчивыми.

Пребиотики. Селективное стимулирование роста полезных микроорганизмов кишечника позиционируется как главный критерий, определяющий эффект добавления в детские смеси пребиотиков. Однако эффекты пребиотиков выходят далеко за рамки влияния на кишечную микробиоту. Результаты клинических исследований доказывают влияние пребиотиков на иммунитет и снижение риска развития аллергии, а подтверждение концепции о связи головного мозга и кишечника все в большей мере определяет пребиотики как «психобиотики» [20]. Антибактериальные препараты не инактивируют пребиотики, так как в них нет живых клеток.

Основная польза природного комплекса разнообразных по составу олигосахаров/пребиотиков заключается в том, что они в неизменном виде (не перевариваются ферментами человека) проходят почти весь желудочно-кишечный тракт до толстой кишки, где утилизируются бифидобактериями,

лактобактериями, вейлонеллами, бактероидами и другими полезными (пробиотическими) анаэробами, способствуя их росту и размножению в этом биотопе. Олигосахариды (комплекс scGOS/lcFOS) добавляются в детские смеси. Комплекс scGOS/lcFOS дает дозозависимый эффект, способствует росту полезных и подавляет рост патогенных бактерий, нормализует частоту и консистенцию стула, оказывает аллергопротективное действие и модулирует местный иммунный ответ за счет увеличения выработки секреторного иммуноглобулина А (sIgA).

Отметим довольно широкое и эффективное применение мета- и синбиотиков в педиатрии. Некоторые метаболитные пробиотики можно назначать с 6 мес жизни, и они практически не имеют противопоказаний. Обсуждая преимущества метабиотиков по сравнению с пробиотиками на основе живых организмов, следует назвать смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B. subtilis*, сорбента цеолита и пробиотического компонента.

Перспективный способ коррекции состава микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженной кишки — трансплантация фекальной микрофлоры. Частота излечения при инфекции, вызванной *Cl. difficile*, составила 90,4%. Трансплантационный материал вводят в инкапсулированной форме перорально или через колоноскоп. Фекальная трансплантация нормализует состав и что более важно — функциональность микробиоты кишечника уже через 24 ч после введения [21]. Ведущие механизмы реализации фекальной трансплантации: прямая конкуренция здоровой микробиоты против патогенов, восстановление кишечного барьера и метаболизма желчных кислот, стимуляция неспецифических механизмов иммунной системы хозяина, выработка антимикробных веществ против *Cl. difficile* [3, 14].

Фармакомикробиомика изучает, как различия между микробиомами у отдельных лиц и между ними влияют на действие, эффективность и токсичность лекарственного средства. Речь об индивидуальном тестировании микробиома и разработке фармакомикробиомических руководств, по крайней мере, для некоторых лекарств как варианты персонализированной медицины. По прогнозам аналитиков, оценка взаимодействия лекарственного средства с микробиомом должна стать стандартной процедурой в рамках клинических исследований и разработки лекарственных препаратов. О больших возможностях данного направления можно судить по оценке влияния антибиотических препаратов на изменения состава микробиома кишечника. Хорошо известно отрицательное влияние эрадикационной терапии, ингибиторов протонной помпы на микробиоту пациентов как побочный эффект лечения кислотозависимых заболеваний

желудочно-кишечного тракта. В научно-медицинской практике отрабатываются многочисленные экспозиционно-ориентированные проекты (exposome-focused projects), касающиеся изучения сложного взаимодействия микробиома, окружающей среды и генетики для профилактики аллергических и респираторных заболеваний.

Скрининг более 1000 продаваемых препаратов против 40 репрезентативных штаммов кишечных бактерий обнаружил, что 24% препаратов всех терапевтических классов ингибируют рост по крайней мере одного штамма *in vitro*. Требуются явно новые подходы к контролю побочных эффектов и повторного использования лекарств, расширения наших взглядов на устойчивость к антибиотикам.

Высокоперспективным подходом представляется разработка *таргетной доставки* лекарственных веществ, активирующихся микроорганизмами толстой кишки. Местная доставка терапевтических средств (аминосалицилатов, глюкокортикоидов, биопрепаратов) с использованием систем с био-разлагаемым полисахаридным покрытием имеет большие перспективы для доставки лекарственных веществ к слизистой ткани в области язвы при воспалительных заболеваниях кишечника. Разработано около 30 модификаций микробиомразлагаемых капсул с использованием пектина, гуаровой камеди, декстранов, инулина, ксилана и др. и около 16 микробиоактивирующихся пролекарств для лечения синдрома раздраженной кишки, в качестве носителя использованы сахара, аминокислоты и т.д.

Первое проспективное исследование влияния микробиоты и метаболитов кишечника человека на реакцию ингибиторов иммунных контрольных точек (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, их комбинация) у больных с метастатической меланомой показывает, что специфическая микробиота кишечника, поддерживающая высокий уровень анакардовой кислоты, дополнительно способствует регрессу меланомы. Кроме того, бактериальные таксоны могут представлять перспективные мишени для фармакологических средств при патологии желудочно-кишечного тракта, а также заболеваниях почек, включая их острое повреждение.

Заключение

Изучение микробиома кишечника позволяет развивать новые медицинские технологии. Это касается не только общих принципов лечения заболеваний, но и перехода к персонализированной медицине на основе достижений фармакомикробиомики. Выяснение влияния микробиома на здоровье и болезнь человека позволяет точно определить важные генетические детерминанты. Остается только выделить локусы/микробные медиаторы этого воздействия на основании выявления корреляций причинно-следственных связей. Каталог

гизация структурных изменений в порядке бактериальных генов и их связывание с генетической изменчивостью хозяина открывают перспективы отслеживания связей между микробиомом и болезнью, способствуют ранней диагностике заболеваний. Раскрытые механизмы нарушений кишечной микробиоты в возникновении сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных и желудочно-кишечных заболеваний обеспечивают потенциальную цель для профилактики и лечения множества хронических заболеваний.

Новые перспективы коснулись лечебного питания. В клинических условиях чаще всего используется диетическое ограничение короткоцепочечных ферментируемых углеводов: диета с низким ферментируемым олигосахаридом, дисахаридом, моносахаридом и полиолом (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols, FODMAP) — основа стратегии лечения синдрома раздраженной кишки и других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Существуют 3 этапа «вхождения» в диету: ограничение FODMAP-содержащих продуктов, введение диеты, персонализация диеты. Каждый из этапов предполагает постоянный контроль гастроэнтеролога и обучение пациента с синдромом раздраженной кишки, а в педиатрической практике — родителей.

Обнадеживают результаты трансплантации фекальной микрофлоры. Методика малоэстетична, но демонстрирует эффективность, в частности в лечении таких тяжелых заболеваний, как псевдомембранозный колит, вызванный *Cl. difficile*, синдром раздраженной кишки, аутизм. Весьма обнадеживает отечественный положительный опыт трансплантации фекальной микрофлоры у детей с кишечной формой острой реакции трансплантат против хозяина.

В медицинской микробной экологии энергично разрабатывают такие научные направления, как микробиота и ожирение/интеллект/поведение; микробы и биополитика.

Микробиопедиатрия получила дополнительный аргумент, подтверждающий пользу грудного вскармливания. Активно применяют обогащение смесей комплексами нутриентов (нуклеотиды, докозагексаеновая кислота, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, лютеин) с доказанными положительными эффектами в отношении развития ЦНС, а также пробиотиками, улучшающими состав кишечной микробиоты и способными предупреждать формирование функциональных расстройств пищеварения. Такая стратегия в питании детей имеет в том числе социальное значение, поскольку направлена на улучшение когнитивных функций и здоровья детей.

Перспективы научного поиска по направлению «Микробиота человека и задачи педиатрии» можно обозначить следующими позициями:

- разработка кишечных микросимбионтов и возможность их использования в качестве биомиметических эффективных лекарственных средств (антибактериальных, противовоспалительных препаратов, про- и пребиотиков);
- использование штаммов, ассимилирующих избыток холестерина и синтезирующих вещества, снижающих кровяное давление;
- анализ микробиоты для диагностики различных заболеваний;
- конструирование генетически модифицированных пробиотических бактерий, синтезирующих цитокины, предупреждающие развитие аллергии и раковых заболеваний;
- исследования в области эпигенетики (эпигеномики) микробиоты — изменения экспрессии генов или фенотипа клеток организма человека под воздействием продуктов жизнедеятельности микробиоты; эти механизмы, не меняя структуру генов в ДНК, регулируют (усиливают или подавляют) их функцию;
- анализ микробиоты ребенка, микробиоты грудного молока матери должны стать основой превентивной медицинской диагностики и педиатрической практики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(3): 13–18 [Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikheva G.S. Formation of the intestinal microbiota in children and the factors that influence this process. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(3): 13–18. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18
2. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология 2019; 8(4–5): 36–43. [Yudina Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Prodeus A.P. Intestinal microbiota as a separate system of the body. Dokazatelnaya gastroenterologiya 2019; 8(4–5): 36–43. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2019 804–05136
3. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications. Rambam Maimonides Med J 2019; 10(1): e0005. DOI: 10.5041/RMMJ.10359
4. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 161(1): 55–63. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 161(1): 55–63 (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–55–63
5. Parnell L.A., Briggs C.M., Mysorekar I.U. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines. Semin Perinatol 2017; 41(7): 392–400. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.010

6. Zeevi D., Korem T., Godneva A., Bar N., Kurilshikov A., Lotan-Pompan M. et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. *Nature* 2019; 568(7750): 43–48. DOI: 10.1038/s41586-019-1065-y
7. Клабуков И.Д., Люндуп А.В., Дюжева Т.Г., Тяхт А.В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. Вестник РАМН 2017; 72 (3): 172–179. [Klabukov I.D., Lyundup A.V., Dyuzheva T.G., Tyakht A.V. Biliary microbiota and biliary tract diseases. *Vestnik RAMN* 2017; 72 (3): 172–179. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn787
8. van Kessel S.P., Frye A.K., El-Gendy Ah.O., Castejon M., Keshavarzian A., van Dijk G., Aidi S.E. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019; 10(1): 310–312. DOI: 10.1038/s41467-019-08294-y
9. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 336. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdysbiosis and endogenous infections: guideline for physicians. М.: GEOTAR-Media; 2018: 336. (in Russ.)]
10. Hagan Th., Cortese M., Roupheal N., Boudreau C., Linde C., Maddur M. S. et al. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell* 2019; 178(6): 1313–1328. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.010
11. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Rev Microbiol* 2021; 19: 55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9
12. Скрипченко Н.В., Федорова Л.Л., Скрипченко Е.Ю., Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е. Питание и развитие мозга: вклад в будущее или упущенные возможности? Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 134–142. [Skrichenko N.V., Fedorova L.L., Skrichenko E.Yu., Makarova E.G., Klepikova T.V., Ukraintsev S.E. Nutrition and Brain Development: Contribution to the Future or Missed Opportunities? *Pediatrics im. G.N. Speranskogo* 2020; 99 (3): 134–142. (in Russ.)]
13. O'Donovan C.M., Madigan S. M., Garcia-Perez I., Rankin A., O'Sullivan O., Cotter P.D. Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes. *J Sci Med Sport* 2020; 23(1): 63–68. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.08.290
14. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. М.: МЕДПРАКТИКА, 2020: 472 с. [Intestinal microbiota in children: norm, violations, correction. Ed. S.V. Belmer, A.I. Khavkin M.: MEDPRAKTIKA, 2020: 472 p. (in Russ.)]
15. Тец В.В., Вечерковская М.Ф., Тец Г.В. Споробиота: свойства и роль в патологии человека. Лечебное дело 2018; 4: 90–96. [Tetz V.V., Vecherkovskaya M.F., Tetz G.V. Sporebiota: properties and role in human pathology. *Lechebnoye delo* 2018; 4: 90–96. (in Russ.)]
16. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosh D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22(10): 1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176
17. Örtqvist A.K., Lundholm C., Halfvarson J., Ludvigsson J.F., Almqvist C. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut* 2019; 68(2): 218–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314352
18. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome. A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157(1): 97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
19. Wang X., Tang Q., Hou H., Zhang W., Li M., Chen D. et al. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 679396. DOI: 10.3389/fcimb.2021.679396
20. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froehlich Th.W., Xie Y., Frenkel E.P., Koh Y. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia* 2017; 19(10): 848–855. DOI: 10.1016/j.neo.2017.08.004
21. Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Швецов А.Н. и др. Трансплантация фекальной микробиоты у детей: первый опыт и перспективы клинического применения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(3): 17–27. [Goloshchapov O.V., Chukhlov A.B., Stanevich O.V., Klementyeva R.V., Shcherbakov A.A., Shvetsov A.N. et al. Fecal microbiota transplantation in children: first experience and prospects for clinical use. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo* 2021; 100(3): 17–27. (in Russ.)]

Поступила: 08.10.21

Received on: 2021.10.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Современные аспекты противосудорожной фармакотерапии у новорожденных

В.Ю. Перфильев, А.Г. Мирошниченко, В.А. Желев, Э.В. Девальд

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

Modern aspects of anticonvulsant pharmacotherapy in newborns

V.Yu. Perfil'ev, A.G. Miroshnichenko, V.A. Zhelev, E.V. Devald

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Надлежащее лечение судорог у новорожденных важно для снижения частоты долгосрочных неврологических нарушений. Ни одно из используемых в настоящее время лекарственных средств для лечения судорог у новорожденных не имеет достаточной доказательной базы, чтобы можно было бы однозначно судить о его эффективности. Отсутствуют результаты крупных исследований, позволяющих принять решение о выборе противосудорожного препарата для стартовой терапии и альтернативы в случае неэффективности препарата выбора. В обзоре обобщены данные об эффективности противосудорожных препаратов различных фармакологических групп, рассмотрены их преимущества, недостатки и возможные механизмы вариабельности эффективности при применении у новорожденных. Проанализированы подходы к оценке длительности применения противосудорожных препаратов. Обсуждены проблемы и перспективы клинических исследований с целью повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, судороги, лечение, противосудорожная терапия.

Для цитирования: Перфильев В.Ю., Мирошниченко А.Г., Желев В.А., Девальд Э.В. Современные аспекты противосудорожной фармакотерапии у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 14–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-14-20

Proper treatment of neonatal seizures is crucial for reducing long-term neurological disorders. None of the currently used drugs to treat neonatal seizures has sufficient evidentiary base to make an unambiguous conclusion about its effectiveness. There are no results of large-scale studies that allow choosing an anticonvulsant drug for starting therapy and an alternative to it, in case the drug of choice is ineffective. The review summarizes the data on the effectiveness of anticonvulsants of different pharmacologic classes and considers their benefits, drawbacks, and possible mechanisms of variability in effectiveness when used in newborns. The review also analyzes approaches to the duration of the anticonvulsant therapy and discusses the problems and prospects of clinical trials for increasing the effectiveness and safety of anticonvulsant therapy in newborns.

Key words: newborns, seizures, treatment, anticonvulsant therapy

For citation: Perfil'ev V.Yu., Miroshnichenko A.G., Zhelev V.A., Devald E.V. Modern aspects of anticonvulsant pharmacotherapy in newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 14–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-14-20

Распространенность судорог у недоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела составляет 58 на 100 живорождений, у доношенных — 3,5 на 1000 живорождений [1, 2]. Смертность среди новорожденных с судорогами достигает 32%, причем у недоношенных младенцев она особенно высока. При этом существующие схемы лечения позволяют достичь контроля над судорогами только в 20–40% случаев [3]. Среди наиболее часто применяемых у новорожденных противосудорожных

средств можно выделить ГАМКергические средства, блокаторы натриевых каналов и леветирацетам (см. таблицу).

Фенобарбитал в течение нескольких десятилетий используется в качестве средства первой линии при неонатальных судорогах во всем мире [3]. Однако данные о его эффективности неоднозначны: в различных исследованиях она варьирует от 16,5 до 80% [4–6]. В исследовании, выполненном M.J. Painter и соавт. [7], фенобарбитал в формате монотерапии позволил достичь контроля над судорожными приступами у новорожденных в 43–45% случаев. В данном исследовании доза препарата подбиралась таким образом, чтобы плазменная концентрация свободного лекарственного вещества составляла 22,5–25 мкг/мл. Ряд авторов предлагают внутривенное введение фенобарбитала в нагрузочной дозе 20 мг/кг в течение 20 мин, а затем продолжение введения в поддерживающей дозе 5 мг/кг/сут. Такой режим дозирования обеспечивает его плазменную концентрацию в диапазоне от 10 до 40 мкг/мл [8, 9]. При этом существуют опасения, что использование таких доз может сопровождаться нейротоксичностью фенобарбитала. Доказано, что поддержание

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Перфильев Вячеслав Юрьевич — к.м.н., доц. кафедры фармакологии, врач-клинический фармаколог клиник Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6958-6423

e-mail: p.vyu@mail.ru

Мирошниченко Александр Геннадьевич — д.м.н., проф. кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4035-8341

Желев Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2133-665X

Девальд Эдуард Владимирович — асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9500-5776.

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

его концентрации в плазме детенышей крыс в диапазоне от 25 до 35 мкг/мл в течение 12 ч вызывает апоптотическую нейродегенерацию [10]. Неясно, может ли фенobarбитал аналогичным образом влиять на развитие нервной системы человека [11]. Кроме того, к побочным эффектам фенobarбитала относятся гипотензия, угнетение дыхания, развитие нарушений ритма сердца, гиперкинезия, нистагм, аллергические реакции [12].

Мидазолам и другие бензодиазепины. Мидазолам, диазепам и лоразепам используются для седации и контроля над судорогами в отделениях интенсивной терапии новорожденных [13]. Мидазолам — один из наиболее широко используемых препаратов среди производных бензодиазепина, при этом в крупном ретроспективном исследовании мидазолам оказался эффективен лишь у 12,7% новорожденных, получавших его в качестве препарата второй линии [11]. Отдельные исследования показывают более высокую эффективность мидазолама у новорожденных с судорогами, рефрактерными к фенobarбиталу или фенитоину. M.P. Van Den Broek и соавт. [14] выявили, что мидазолам эффективен у 23% доношенных новорожденных с сохраняющимися судорогами по данным электроэнцефалографии на фоне применения фенobarбитала. Мидазолам вводился в нагрузочной дозе 0,05 мг/кг за 10 мин, а затем в поддерживающей дозе 0,15 мг/кг/ч, при этом контроль над судорогами удалось достичь только у пациентов, которые получали его в дозе 0,6 мг/кг/ч. J.C. Conde и соавт. [15] использовали более высокую нагрузочную дозу у новорожденных с рефрактерными к фенobarбиталу или фенитоину судорогами — 0,15 мг/кг с последующей непрерывной инфузией 1 мкг/кг/мин с увеличением на 0,5–1 мкг/кг/мин каждые 2 мин до положительного ответа или максимального значения 18 мкг/кг/мин. Важно, что при сохранении эпилептического статуса через 15–30 мин мидазолам вводили повторно болюсно в дозе 0,10–0,15 мг/кг. Эффект считался достигнутым при сохранении не более двух приступов в час длительностью менее 30 с. В результате все младенцы ($n=13$) в течение 2 ч положительно отреагировали на лечение.

Бензодиазепины могут подавлять дыхательный и сосудодвигательный центры. В первом случае это обуславливает опасность их применения в отделениях без возможности проведения искусственной вентиляции легких, во втором случае — риск развития гипотензии, приводящей к гипоперфузии ткани мозга, уже перенесшего гипоксико-ишемическое повреждение [13]. По экспериментальным данным, существует риск прямого нейротоксического действия бензодиазепинов: мидазолам и диазепам вызывают апоптотическую нейродегенерацию у новорожденных крыс [16]. Использование мидазолама для седации в отделении интенсивной терапии новорожденных не рекомендуется из-за риска увеличения продолжительности пребывания в стационаре, смертности и неблагоприятного краткосрочного неврологического исхода [17]. Мидазолам и, возможно, другие бензодиазепины следует применять только при рефрактерных неонатальных судорогах [11].

Фенитоин, фосфенитоин. Фенитоин занимает лидирующие позиции в качестве препарата выбора после фенobarбитала для лечения судорог у новорожденных. Противосудорожная эффективность фенитоина в популяции новорожденных не отличается от таковой у фенobarбитала и составляет 43–45%. При неэффективности стартового препарата его замена на альтернативный (фенobarбитал на фенитоин и наоборот) позволяет увеличить контроль над судорогами до 57–62% при введении фенитоина в дозе, обеспечивающей его концентрацию в плазме на уровне 2,5–3,0 мкг/мл [7]. Более высокая эффективность фенитоина может быть обеспечена внутривенным введением нагрузочной дозы 20 мг/кг в течение 30 мин с последующим использованием поддерживающей дозы 5 мг/кг/сут для достижения целевого уровня плазменной концентрации 10–20 мкг/мл [9].

Большие дозы фенитоина (50 мг/кг и более) в эксперименте вызывают апоптоз и нарушение синаптогенеза в развивающемся мозге. Кроме того, фенитоин способен оказывать проаритмогенное действие [18]. Проблемы использования фенитоина связаны с плохой энтеральной биодоступностью и нелинейной

Таблица. Основные противосудорожные средства, используемые в мировой практике у новорожденных
Table. The main anticonvulsants used in the world practice in newborns

Группа	МНН	Ключевой механизм действия
ГАМКергические средства	Фенobarбитал	Связываясь с барбитуратным сайтом ГАМК-рецептора, вызывает гиперполяризацию нейрона
	Мидазолам, диазепам, лоразепам	Связываясь с бензодиазепиновым сайтом ГАМК-рецептора, вызывает гиперполяризацию нейрона
Блокаторы натриевых каналов	Фенитоин, фосфенитоин, лидокаин, топирамат	Блокирует вольтажзависимые натриевые каналы на пресинаптической мембране, уменьшая выделение глутамата
Леветирацетам		Взаимодействует с белком SV2A, уменьшая экзоцитоз глутамата

Примечание. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

фармакокинетикой [18]. Поэтому многие зарубежные специалисты отдают предпочтение фосфенитоину — эфиру фенитоина для внутривенного введения [3]. Фосфенитоин в России не зарегистрирован.

Лидокаин. В качестве противосудорожного препарата у новорожденных лидокаин применяется с 1970 г. Он может быть эффективным в 75–92% случаев при судорогах у новорожденных, рефрактерных к традиционному противосудорожному лечению. При рефрактерных судорогах некоторыми центрами успешно применяется непрерывная инфузия лидокаина [19]. Лидокаин и мидазолам показывают сопоставимую эффективность при применении в качестве средств второго ряда при неэффективности фенobarбитала, при этом лидокаин более эффективен у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией [20, 21].

Оптимальная концентрация лидокаина в плазме должна составлять 9 мг/л, ее увеличение повышает риск кардиотоксичности [9]. Концентрация лидокаина в крови имеет линейную зависимость от введенной дозы. В качестве противосудорожного препарата он вводится в нагрузочной дозе 2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин, затем 5–7 мг/кг/ч в течение 4 ч, 2,5–3,5 мг/кг/ч в течение 6–12 ч, 1,25–1,75 мг/кг/ч в течение 12 ч [9]. Более длительное введение может привести к накоплению лидокаина и его активных метаболитов — глицинексилидида и моноэтилглицинексилидида, которые могут обуславливать рецидивирующую судорожную активность [22]. Лидокаин не следует назначать пациентам с врожденными пороками сердца. Поскольку и фенитоин, и лидокаин оказывают проаритмогенное действие, не рекомендуется одновременное их использование.

Топирамат более 30 лет используется в качестве противосудорожного препарата у взрослых и детей старше 2 лет, демонстрируя хорошие эффективность и безопасность [13]. Его назначают off-label по решению врачебной комиссии для лечения судорог при неэффективности фенobarбитала, а также тяжелобольным детям с риском неблагоприятных неврологических исходов [23]. Топирамат оказывает положительное лечебное воздействие при судорогах у новорожденных людей, обусловленных гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, однако отсутствие парентеральной формы ограничивает его применение [24]. Топирамат купирует судороги у пациентов старше 2 мес в течение 24 ч при энтеральном введении в дозе 10 мг/кг/сут в течение 2 дней, а затем 5 мг/кг/сут [25]. У детей в возрасте 0–24 мес с рефрактерными приступами на фоне противосудорожной политерапии добавление топирамата приводит к снижению частоты приступов более чем на 80% [26]. Н.С. Glass и соавт. [27] наблюдали уменьшение или полное прекращение судорог, рефрактерных к фенobarбиталу, у 4 из 5 новорожденных после добавления топирамата в дозе 10 мг/кг/сут.

R. Riesgo и соавт. [28] сообщили об эффекте топирамата у 3 недоношенных новорожденных с судорогами, рефрактерными как минимум к трем традиционным противосудорожным препаратам: судороги были купированы после добавлении топирамата в дозе от 3,5 до 8 мг/кг/сут.

У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией топирамат не проявляет нейропротективные свойства [29]. Он повышает риск развития энтероколита у недоношенных детей, может подавлять аппетит, вызывать седацию, метаболический ацидоз [13, 30].

Леветирацетам используется более 15 лет у взрослых и детей старшего возраста [12]. Это наиболее часто используемое средство второй и третьей линии для лечения рефрактерных судорожных приступов у новорожденных детей, хотя данные о его эффективности, профиле безопасности и особенностях фармакокинетики в данной популяции ограничены [31]. Его также назначают off-label по решению врачебной комиссии. Период полувыведения и объем распределения леветирацетама у новорожденных выше, а общий клиренс — ниже, чем у детей старшего возраста и взрослых [32]. Целевые плазменные концентрации леветирацетама у новорожденных достоверно не установлены и варьируют в диапазоне от 5 до 65 мг/л [33]. Диапазоны нагрузочных и поддерживающих доз также вариабельны и находятся в пределах от 10 до 60 мг/кг однократно и от 10 до 25 мг/кг каждые 8–12 ч соответственно [34].

Исследования свидетельствуют о противосудорожной эффективности леветирацетама у новорожденных в 57–100% случаев [6, 35]. Однако результаты современного многоцентрового рандомизированного слепого контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности леветирацетама по сравнению с фенobarбиталом в качестве терапии первой линии при неонатальных судорогах любой этиологии (фаза IIb) показали эффективность леветирацетама не более чем у 28,3% новорожденных, а фенobarбитал оказался даже более эффективным, чем леветирацетам [36].

Леветирацетам имеет благоприятный профиль безопасности. С.М. Sharpe и соавт. [32] сообщили, что у некоторых пациентов на фоне лечения возможно умеренное снижение количества тромбоцитов, уровень которых в крови нормализуется к 7-м суткам терапии. Кроме того, возможны развитие умеренной лейкопении, снижение уровня гемоглобина.

Проблемы противосудорожной фармакотерапии у новорожденных. Большинство неонатологов и детских неврологов предпочитают использовать фенobarбитал в качестве препарата выбора для лечения симптоматических неонатальных судорог как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, в качестве средства второго ряда — фенитоин/фосфенитоин, леветирацетам или бензодиазепины [3, 5].

В случае неэффективности фенobarбитала неонатологи чаще отдают предпочтение увеличению его дозы, в то время как детские неврологи обычно предпочитают использовать другие противосудорожные препараты, такие как фенитоин, левитирацетам, бензодиазепины, топирамат и лидокаин [5]. При этом топирамат, лидокаин назначаются менее 5% пациентов [2].

Ранее считалось, что стандартные схемы лечения позволяют купировать клинические проявления неонатальных судорог в 70–90% случаев [37]. Использование видео-электроэнцефалографического мониторинга позволило установить, что полный контроль над неонатальными судорогами достигается только в 20–40% случаев. У 64% новорожденных судороги не удается купировать с помощью стартового препарата. Чаще всего это симптоматические судороги на фоне гипоксически-ишемических поражений мозга, ишемического инсульта и внутричерепных кровоизлияний [2]. Такие пациенты нуждаются в своевременной коррекции противосудорожной терапии.

Существует мнение, что одновременный прием нескольких препаратов не повышает их противосудорожную эффективность и специализированные центры предпочитают вместо этого заменить один антиконвульсант другим [38]. При существовании некоторого клинического консенсуса относительно стартовой терапии имеется значительная вариабельность в стратегии выбора альтернативного противосудорожного препарата в последующем. M.L. Harris и соавт. [38] предложили протокол лекарственной терапии у новорожденных с симптоматическими судорогами, который включает в качестве препарата первой линии фенobarбитал, второй линии — левитирацетам, третьей линии — мидазолам. Использование данного протокола позволило снизить риск перехода судорог в эпилептический статус с 46 до 36% и сократить продолжительность пребывания выживших пациентов в стационаре на 9,7 дня. Однако небольшой объем выборки (19 новорожденных) ограничивает возможность экстраполяции результатов на популяцию и требует проведения дополнительных исследований.

Надлежащее лечение неонатальных судорог с помощью эффективной стартовой терапии первой линии чрезвычайно важно для снижения долгосрочных неврологических нарушений [6]. Сами судороги могут оказывать негативное влияние на целостность мозга [39]. На животных моделях показано, что судороги самостоятельно могут обуславливать обострение гипоксически-ишемического повреждения, однако неясно, возможно ли эти данные экстраполировать на новорожденных [40, 41].

В настоящее время не существует консенсуса относительно длительности лечения судорог у новорожденных после достижения над ними контроля. Считалось, что судороги у новорожденных необходимо лечить продолжительно, пациенты получали лекар-

ственные препараты до 1 года, с течением времени сроки лечения постепенно уменьшались, и в настоящее время варьируют от нескольких дней до 3–4 мес после полного прекращения судорог. Рекомендуется пролонгировать применение противосудорожных препаратов не более чем на несколько дней в случае, если неврологический статус ребенка остается без изменений и приступы судорог не повторяются. Но при сохранении угнетенного сознания длительность терапии также нужно увеличивать до 1 мес, иногда до 3 мес [42]. Отсутствует корреляция между риском развития эпилепсии у детей с неонатальными судорогами в последующие 2–3 года и длительностью применения противосудорожных препаратов в неонатальном периоде [43].

При острой церебральной патологии рекомендуется отмена противосудорожных препаратов через 2 нед после достижения полного контроля над приступами, и, согласно некоторым протоколам, после разрешения судорог пациенты выписываются из лечебного учреждения без противосудорожных препаратов [44, 45]. Этот подход отражает понимание того, что данный тип судорог носит острый симптоматический характер, и длительное лечение противосудорожными препаратами не предотвращает риск развития эпилепсии в будущем или не позволяет улучшить неврологический исход.

С позиции уточнения фармакологических мишеней и тактики фармакотерапии перспективным видится уточнение взаимосвязи внутриклеточной концентрации ионов хлора и эффективности ГАМКергических противосудорожных препаратов. В начале неонатального развития концентрация ионов хлора в нейроне повышена, что приводит к их ГАМК-зависимому оттоку, как следствие, ГАМК-опосредованному возбуждению. Со временем концентрация хлорид-иона в нейроне прогрессивно уменьшается, обуславливая смену эффекта гамма-аминомасляной кислоты на ингибирующий [46].

В незрелых нейронах наблюдается избыточная экспрессия $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера, который одновременно активно транспортирует внутрь нейрона один ион натрия, один ион калия и два иона хлора, и недостаточная экспрессия K^+-2Cl^- -котранспортера, который одновременно активно транспортирует из клетки один ион калия и два иона хлора. Изначально считалось, что данный механизм играл ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации хлорид-ионов и обуславливал их высокую концентрацию в незрелых нейронах. Взаимодействие гамма-аминомасляной кислоты со специфическим сайтом связывания рецептора ГАМК обуславливает открытие хлорного канала ГАМК-рецепторного комплекса и выходу иона хлора по градиенту концентрации, что приводит к деполяризующему действию и возбуждению [47]. Однако результаты недавних исследований демонстрируют, что отрицательно

заряженные вне- и внутриклеточные макромолекулы вытесняют ионы хлора и, таким образом, вносят не менее существенный вклад в регуляцию его внутриклеточной концентрации [48, 49]. Кроме того, внутриклеточная концентрация ионов хлора может существенно различаться в нейронах разных участков мозга. Эта изменчивость выше в более раннем возрасте. Таким образом, возможно, суммарный эффект гамма-аминомасляной кислоты и ее аллостерических модуляторов зависит не только от концентрации ионов хлора в одном нейроне, а от соотношения количества нейронов с повышенной и низкой внутриклеточной концентрацией хлора [50]. Важным подтверждением этого служит то, что у мышей низкая эффективность фенobarбитала в неокортексе коррелирует с высоким уровнем внутриклеточного хлора, в то время как таламические нейроны, которые имеют низкую концентрацию хлора на раннем этапе развития, хорошо отвечают на действие фенobarбитала [51]. Диазепам также не проявляет противосудорожную активность в эксперименте с использованием срезов неокортекса мышей 5–6 дней жизни, а в половине срезов, напротив, вызывает увеличение эпилептиформной активности. Поскольку в процессе развития нейронов внутриклеточная концентрация хлора снижается, к 15-му дню жизни мышей противосудорожная эффективность диазепама возрастает до 100% [50].

В связи с тем что нейротрансмиссия, опосредованная гамма-аминомасляной кислотой, в течение беременности и в ранний постнатальный период еще созревает, а в незрелом мозге активация рецепторов ГАМК является скорее возбуждающей, чем тормозящей, из-за внутриклеточного и внеклеточного

градиента хлоридов, необходимо пристально изучить особенности действия лекарственных средств, влияющих на ГАМКергический комплекс в сравнении с противосудорожными препаратами с другим механизмом действия, прежде всего у недоношенных новорожденных.

Существует ряд практических проблем, которые нужно решить для выполнения таких клинических исследований у новорожденных. Провести полноценное плацебо-контролируемое исследование противосудорожного средства в современных условиях невозможно. Большинство экспертов выступают за лечение всех электрографически зафиксированных судорог, основываясь на том, что в клинической практике возможно пропустить их клинические признаки, включая энцефалопатию [31]. Поэтому надлежащей конечной точкой таких исследований должно быть прекращение электрографических, а не только клинически выраженных судорог.

Определенные трудности вызывает оценка побочных эффектов лекарственной терапии на развитие и целостность центральной нервной системы. Весьма трудно дифференцировать обнаруженные в центральной нервной системе изменения, обусловленные побочными эффектами лекарственных средств, от тех, которые связаны с закономерным течением основного неврологического расстройства. Кроме того, важная проблема при планировании клинических испытаний состоит в определении относительно однородной популяции исследования. Разработка безопасной и эффективной стратегии лечения новорожденных с судорогами представляет важный приоритет для будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., deVries L.S., du Plessis A.J., Neil J. et al. Volpe's neurology of the newborn e-book. Elsevier Health Sciences 2017; 1120. DOI: 10.1016/C2010-0-68825-0
2. Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J., Chang T., Abend N.S., Chu C.J. et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016; 174: 98–103. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.035
3. Ahmad K.A., Desai S.J., Bennett M.M., Ahmad S.F., Ng Y.T., Clark R.H. et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014. *J Perinatol* 2017; 37(3): 296–300. DOI: 10.1038/jp.2016.206
4. Geneva: World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304092>
5. Hellström-Westas L., Boylan G., Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatrica* 2015; 104(2): 123–129. DOI: 10.1111/apa.12812
6. Kanmaz S., Koroglu O.A., Terek D., Serin H.M., Simsek E., Cetin I.D., Kultursay N. Efficacy of levetiracetam as first line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurologica Belgica* 2020; 121(6): 1495–1503. DOI: 10.1007/s13760-020-01366-7
7. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D., Armatti S., Wang Z., Gardiner J.C. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *New Engl Med* 1999; 341(7): 485–489. DOI: 10.1056/NEJM199908123410704
8. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Childhood* 2016; 101(4): 377–381. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309
9. DeRose D.U., Cairoli S., Dionisi M., Santisi A., Massenzi L., Goffredo B.M. et al. Therapeutic Drug Monitoring Is a Feasible Tool to Personalize Drug Administration in Neonates Using New Techniques: An Overview on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonatal Age. *Int J Mol Scie* 2020; 21(16): 5898. DOI: 10.3390/ijms21165898
10. Bittigau P., Siffringer M., Genz K., Reith E., Pospischil D., Govindarajulu S. et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(23): 15089–15094. DOI: 10.1073/pnas.222550499
11. El-Dib M., Soul J.S. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(5): 321–327. DOI: 10.1016/j.siny.2017.07.008
12. Loiacono G., Masci M., Zaccara G., Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on Levetiracetam

- J Maternal-Fetal Neonatal Med 2016; 29(1): 69–74. DOI: 10.3109/14767058.2014.986651
13. Ahrens S., Ream M.A., Slaughter L.A. Status epilepticus in the neonate: updates in treatment strategies. *Curr Treat Opt Neurol* 2019; 21(2): 8. DOI: 10.1007/s11940–019–0546–5
14. Van Den Broek M.P., Van Straaten H.L., Huitema A.D., Egberts T., Toet M.C., De Vries L.S. et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015; 107(2): 150–156. DOI: 10.1159/000368180
15. Conde J.C., Borges A.H., Martinez E.D., Campo C.G., Soler R.P. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005; 64(5): 876–879. DOI: 10.1212/01.WNL.0000152891.58694.71
16. Torolira D., Suchomelova L., Wasterlain C.G., Niquet J. Phenobarbital and midazolam increase neonatal seizure-associated neuronal injury. *Ann Neurol* 2017; 82(1): 115–120. DOI: 10.1002/ana.24967
17. Ng E., Taddio A., Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1): CD002052. DOI: 10.1002/14651858.CD002052.pub3
18. Forcelli P.A., Kim J., Kondratyev A., Gale K. Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia* 2011; 52(12): e207–e211. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2011.03297.x
19. Rademaker C.M., Vries L.S. Pharmacology review: lidocaine for neonatal seizure management. *NeoReviews* 2008; 9(12): e585–e589. DOI: 10.1542/neo.9–12–e585
20. Boylan G.B., Rennie J.M., Chorley G., Pressler R.M., Fox G.F., Farrer K. et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004; 62(3): 486–488. DOI: 10.1212/01.wnl.0000106944.59990.e6
21. Shany E., Benzaquen O., Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22(3): 255–259. DOI: 10.1177/0883073807299858
22. Knollmann B.C., Roden D.M. *Antiarrhythmic Drugs*. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill, New York, 2017; 1440. DOI: 10.1021/jm058286b
23. Silverstein F.S., Ferriero D.M. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39(2): 77–79. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.04.008
24. Chen G., Chen Y., Xie Y., Huang R., Chen T., Shi P. et al. Topiramate for hypoxic ischemic encephalopathy: A systematic review protocol. *Medicine* 2020; 99(17): e18704. DOI: 10.1097 / MD.00000000000018704
25. Perry M.S., Holt P.J., Sladky J.T. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006; 47(6): 1070–1071. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2006.00564.x
26. Puri V., Ness S., Sattaluri S.J., Wang S., Todd M., Yuen E. et al. Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2011; 26(10): 1271–1283. DOI: 10.1177/0883073811406982
27. Glass H.C., Poulin C., Shevell M.I. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44(6): 439–442. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.006
28. Riesgo R., Winckler M.I., Ohlweiler L., Ranzan J., Becker M., Salvador S. et al. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. *Neuropediatrics* 2012; 43(06): 353–356. DOI: 10.1055/s-0032–1327771
29. Filippi L., Fiorini P., Catarzi S., Berti E., Padrini L., Landucci E. et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2018; 31(8): 973–980. DOI: 10.1080/14767058.2017.1304536
30. Courchia B., Kurtom W., Pensirikul A., Del-Moral T., Buch M. Topiramate for seizures in preterm infants and the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2018; 142(1): e20173971. DOI: 10.1542/peds.2017–3971
31. Glass H.C., Kan J., Bonifacio S.L., Ferriero D.M. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012; 46(2): 111–115. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006
32. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A., Farrell M.J., Soldin S.J., Haas R.H. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72(1): 43–49. DOI: 10.1038/pr.2012.51
33. Mian P., Flint R.B., Tibboel D.N., Anker J., Allegaert K., Koch B.C. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharmaceut Design* 2017; 23(38): 5790–5800. DOI: 10.2174/1381612823666170926143820
34. Khan O., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013; 49(5): 340–343. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008
35. Han J.Y., Moon C.J., Youn Y.A., Sung I.K., Lee I.G. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 131. DOI: 10.1186/s12887–018–1103–1
36. Sharpe C., Reiner G.E., Davis S.L., Nespeca M., Gold J.J., Rasmussen M. et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20193182. DOI: 10.1542/peds.2019–3182
37. Mizrahi E.M., Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005; 17–38. DOI: 10.1007/978–1–84628–644–5_8
38. Harris M.L., Malloy K.M., Lawson S.N., Rose R.S., Buss W.F., Mietzsch U. Standardized treatment of neonatal status epilepticus improves outcome. *J Child Neurol* 2016; 31(14): 1546–1554. DOI: 10.1177/0883073816664670
39. Miller S.P., Weiss J., Barnwell A., Ferriero D.M., Latal-Hajnal B., Ferrer-Rogers A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58(4): 542–548. DOI: 10.1212/wnl.58.4.542
40. Wirrell E.C., Armstrong E.A., Osman L.D., Yager J.Y. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001; 50(4): 445. DOI: 10.1203/00006450–200110000–00005
41. Sirsi D., Nangia S., La Mothe J., Kosofsky B.E., Solomon G.E. Successful management of refractory neonatal seizures with midazolam. *J Child Neurol* 2008; 23(6): 706–709. DOI: 10.1177/0883073807313041
42. Volpe J.J. *Neurology of the newborn* E-book. Elsevier Health Sciences, 2008; 1094
43. Ronen G.M., Buckley D., Penney S., Streiner D.L. Long-term prognosis in children with neonatal. *Neurology* 2007; 69(19): 1816–1822. DOI: 10.1007/s00467–010–1755-z
44. Ивашина Е.Н., Шанько Г.Г., Шанько В.Ф. Неонатальные судороги у новорожденных. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2012; 4(16): 132. [Ivashina E.N., Shan'ko G.G., Shan'ko V.F. Neonatal seizures in newborns. *Nevrologiya i nejrohirurgiya. Vostochnaya Evropa* 2012; 4(16): 132. (in Russ.)]
45. Guillet R., Kwon J.M. Prophylactic phenobarbital administration after resolution of neonatal seizures: survey of current practice. *Pediatrics* 2008; 122(4): 731–735. DOI: 10.1542/peds.2007–3278

46. Valeeva G., Valiullina F., Khazipov R. Excitatory actions of GABA in the intact neonatal rodent hippocampus in vitro. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2013; 7: 20. DOI: 10.3389/fncel.2013.00020
47. Ben-Ari Y., Holmes G.L. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet* 2006; 5(12): 1055–1063. DOI: 10.1016/S1474–4422(06)70626–3
48. Glykys J., Dzhal V., Egawa K., Balena T., Saponjian Y., Kuchibhotla K. V. et al. Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration. *Science* 2014; 343(6171): 670–675. DOI: 10.1126/science.1245423
49. Delpire E., Staley K.J. Novel determinants of the neuronal Cl⁻ concentration. *J Physiol* 2014; 592(19): 4099–4114. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.275529
50. Glykys J., Staley K.J. Diazepam effect during early neonatal development correlates with neuronal Cl⁻. *Ann Clin Translation Neurol* 2015; 2(12): 1055–1070. DOI: 10.1002/acn3.259
51. Glykys J., Dzhal V.I., Kuchibhotla K.V., Feng G., Kuner T., Augustine G. et al. Differences in cortical versus subcortical GABAergic signaling: a candidate mechanism of electroclinical uncoupling of neonatal seizures. *Neuron* 2009; 63(5): 657–672. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.08.022

Поступила: 25.11.21

Received on: 2021.11.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Актуальные вопросы хирургического лечения новорожденных детей с тонкокишечными стомами

С.Д. Иванов^{1,2}, Г.В. Слизовский¹, Я.В. Шикунова¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», Томск, Россия

Enterostomy in neonates: relevant review of surgical treatment

S.D. Ivanov^{1,2}, G.V. Slizovskij¹, J.V. Shikunova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Evtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia

Несмотря на то что стомирование тонкой кишки у новорожденных детей широко применяется в лечении врожденной и приобретенной патологии, до настоящего времени не существует общепризнанной тактики в отношении выбора способа формирования стомы, профилактики ассоциированных осложнений, времени и способа закрытия стомы. Существующие публикации по этой теме немногочисленны; в нашей стране практически отсутствуют проспективные многоцентровые и рандомизированные исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Цель настоящего обзора — поиск актуальных публикаций за последние 20 лет, посвященных вопросам осложнений и хирургического лечения новорожденных детей с тонкокишечными стомами при некротическом энтероколите и различных вариантах кишечной непроходимости. Поиск проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Elibrary и CyberLeninka.

Ключевые слова: новорожденные, энтеростомия, осложнения, обзор.

Для цитирования: Иванов С.Д., Слизовский Г.В., Шикунова Я.В. Актуальные вопросы хирургического лечения новорожденных детей с тонкокишечными стомами. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 21–27. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–21–27

Even though enterostomy in neonates is widely used in the treatment of congenital and acquired pathology, there is still no generally accepted tactics for stoma formation, prevention of associated complications, and the timing and method of stoma closure. Existing publications are few, prospective multicenter studies, systematic reviews, and meta-analyses are practically absent in Russia. The purpose of this review is to search for relevant publications on surgical treatment and complications in neonates with small-bowel stomas over the last 20 years. Study articles were identified through a search of the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Elibrary, and CyberLeninka electronic databases.

Key words: neonates, enterostomy, complications, review.

For citation: Ivanov S.D., Slizovskij G.V., Shikunova J.V. Enterostomy in neonates: relevant review of surgical treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 21–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–21–27

К настоящему времени в мировой практике детской абдоминальной хирургии накоплен значительный опыт в лечении врожденной и приобретенной патологии кишечника. Развитие данной области имеет большое медико-социальное значение, а поиск новых методов лечения представляет актуальную задачу современного врача-исследователя. Одна из сложных проблем, которая до сих пор активно обсуждается в мировом научном сообществе детских хирургов, — тактика лечения ново-

рожденных детей с тонкокишечными стомами. Остаются дискуссионными выбор способа формирования энтеростомы, меры по профилактике осложнений, сроки и методы закрытия кишечных стом, лечение недоношенных детей с энтеростомами. Мировые исследования, посвященные тактике лечения новорожденных детей с тонкокишечными стомами, немногочисленны, их результаты противоречивы. Среди отечественных исследований по данной теме практически отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Целью настоящего исследования был обзор актуальных исследований, посвященных тактике хирургического лечения новорожденных детей с тонкокишечными стомами за последние 20 лет.

Результаты поиска

Поиск статей проводили по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Elibrary и CyberLeninka. В табл. 1 представлены данные 14 публикаций по видам оперативных вмешательств

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Иванов Станислав Дмитриевич — асп. кафедры детских хирургических болезней Сибирского государственного медицинского университета, врач-детский хирург Областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко. ORCID: 0000–0001–8439–901X
e-mail: ivanov_st@mail.ru

Слизовский Григорий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских хирургических болезней Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–8217–5805

Шикунова Яна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры детских хирургических болезней Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7288–6678

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(1)

на тонкой кишке у новорожденных детей с тонкокишечной непроходимостью, спонтанной перфорацией и некротическим энтероколитом.

В табл. 2 представлены данные 8 публикаций, посвященных осложнениям энтеростомии у новорожденных детей. В указанных исследованиях встречались такие осложнения, как расхождение швов и эвентрация кишки, пролапс стомы, парастомальная грыжа, повреждения кожи вокруг стомы, стеноз, большие потери химуса и жидкости, ретракция, некроз.

Обзор исследований

Энтеростомия как этап хирургического лечения у детей применяется на протяжении более 200 лет. Отношение к выведению участка кишки на переднюю брюшную стенку менялось с течением времени, а изучение преимуществ и недостатков данной операции позволило исследователям обозначить показания и выбор методики энтеростомии в зависимости от клинической ситуации.

Таблица 1. Публикации, посвященные энтеростомии у новорожденных

Table 1. Publications on enterostomy in newborns

Публикация	Год	Всего детей	Патология			Энтеростомия			А	Осложнения, %	Летальность, %
			КН	СП	НЭК	РС	ЭА	М			
В.А. Новожилов и соавт. [1]	2010	119	26	—	34	26	6	28	—	21	21
Д.А. Морозов и соавт. [2]	2011	100	37	—	—	—	—	7	30	—	—
M. Thyoka et al. [3]	2011	149	—	—	149	17	—	—	132	—	4
А.А. Подшивалин и соавт. [4]	2012	35	35	—	—	—	—	35	—	—	8,6
Е.А. Ameh et al. [5]	2013	52	26	—	1	22	5	—	—	33,3	51,9
С.А. Амидхонова и соавт. [6]	2014	64	33	—	31	—	—	64	—	—	7,8
М.А. Аксельров и соавт. [7]	2015	88	—	—	88	—	11	77	—	18,5	31
Haithem H Ali Almoamin [8]	2016	57	57	—	—	—	16	32	4	26,4	45,6
I. Haro Jorge et al. [9]	2016	23	—	23	—	9	—	—	14	47,8	30,4
Ю.А. Козлов и соавт. [10]	2017	48	—	48	—	—	—	36	12	—	12,5
Q. Geng et al. [11]	2017	204	—	—	204	91	—	—	7	24,5	26,5
Y.F. Peng et al. [12]	2018	105	105	—	—	—	42	14	49	53,3	6,7
П.М. Павлушин и соавт. [13]	2019	31	12	—	—	—	5	4	3	—	—
I. Martynov et al. [14]	2019	102	69	—	33	45	57	—	—	18,6	—

Примечание. КН — тонкокишечная непроходимость; СП — спонтанная перфорация кишечника; НЭК — некротический энтероколит; РС — раздельная энтеростома; ЭА — энтеростома с межкишечным анастомозом; М — двустольная энтеростома по Микуличу; А — первичный анастомоз.

Таблица 2. Публикации, посвященные осложнениям энтеростомии у новорожденных

Table 2. Publications on complications of enterostomy in newborns

Публикация	Год	Число детей	Патология	Осложнения, %								Летальность %
				Э	П	Г	К	С	Д	Р	Н	
P. Aguayo et al. [15]	2009	73	НЭК	—	8	3	5	15	—	5	7	13
А.Н. Смирнов и соавт. [16]	2013	98	КН	—	16,3	3,1	21,4	9,2	—	1	—	—
S. Kargl et al. [17]	2017	30	СПК, НЭК	—	18,5	—	7,4	18,5	11,1	14,8	3,7	10
Ш.Р. Султонов и соавт. [18]	2017	120	ПТ, КН	15,3	15,3	—	42,3	7,6	—	11,5	7,6	—
С.В. Минаев и соавт. [19]	2017	83	НЭК, КН	2,6	12,5	—	28,3	1,3	—	0,6	—	—
М.А. Аксельров и соавт. [20]	2017	206	КН, НЭК	7	—	—	1,4	5,9	—	—	—	—
L. Wolf et al. [21]	2018	76	НЭК, КН	19,7	38,2	1,3	48,7	13,2	—	—	5,3	3,9
J.K. Vælum et al. [22]	2019	42	НЭК	4,7	14,3	—	—	40,5	6	4,7	—	28,6

Примечание. Выделена превалирующая патология. НЭК — некротический энтероколит; КН — кишечная непроходимость; СПК — спонтанная перфорация кишечника; ПТ — перитонит; Э — эвентрация кишки; П — пролапс; Г — парастомальная грыжа; К — повреждения кожи вокруг стомы; С — стеноз; Д — большие потери химуса и жидкости; Р — ретракция; Н — некроз.

При формировании кишечной стомы исключение из процессов пищеварения сомнительно жизнеспособных отделов кишки достоверно повышает выживаемость детей с некротическим энтероколитом [7]. Доступ к просвету кишечника позволяет хирургу осуществлять ряд реабилитационных мероприятий, а также визуально контролировать состояние кишечной стенки [20]. На фоне продолжающегося некротического процесса наложение первичного анастомоза ограничено риском несостоятельности последнего в 1,6–31% случаев, поэтому в данном случае энтеростомия является операцией выбора [23]. При врожденной непроходимости тонкой кишки возможно этапное лечение с выведением стомы или формирование первичного адаптированного анастомоза в случае несоответствия диаметра просвета приводящего и отводящего отделов [2]. Наложение первичного анастомоза может привести к его несостоятельности, поэтому требуется формирование стомы для подготовки кишечника [13].

Ввиду рисков и осложнений, сопровождающих энтеростомию у детей, большинство исследований посвящено сравнению результатов первичного анастомозирования и этапных операций. Многие публикации описывают преимущества тех или иных видов стом при лечении детей с некротическим энтероколитом, мекониевой непроходимостью и атрезией тонкой кишки. Y.F. Peng и соавт. [12] показали преимущества процедуры Bishop–Коор при лечении тяжелых форм атрезии тощей кишки в сравнении с операцией Микулича и первичным анастомозом в виде снижения количества осложнений. R.N. Naricharan и соавт. [24] в 2017 г. провели метаанализ исследований, посвященных сравнению результатов первичного анастомозирования и энтеростомии у недоношенных детей с некротическим энтероколитом. На основании 12 ретроспективных когортных исследований, опубликованных за период с 1979 по 2010 г., авторы пришли к выводу, что наложение первичного анастомоза ассоциировано с меньшим риском летального исхода в отсутствие статистически значимых различий по числу осложнений. Ю.А. Козлов и соавт. [10] показали отсутствие статистически значимых различий по летальности у недоношенных детей со спонтанной перфорацией кишечника при сравнении групп первичного анастомозирования и энтеростомии. Однако в проведенном ранее исследовании I. Nago Jorge и соавт. [9] показано повышение летальности в группе первичного анастомозирования до 71%. Выполнение операции Микулича при мекониевом илеусе сопровождается лучшей выживаемостью, чем при операции Bishop–Коор и первичном анастомозе [8]. В другом ретроспективном исследовании авторы продемонстрировали преимущества процедуры Bishop–Коор по сравнению с раздельной энтеростомией у пациентов с непроходимостью и некротическим энтероколитом по количеству

осложнений, продолжительности оперативного вмешательства и общего времени пребывания пациентов в стационаре [14]. Использование Т-образной трубки и проксимальной еюностомы при тяжелой атрезии тощей кишки IIIb и IV типов позволяет выполнить эффективную декомпрессию, уменьшить количество местных осложнений и поддерживать проходимость зоны анастомоза для раннего энтерального кормления [25]. При сравнении энтеростомии по Bishop–Коор и подвешной илеостомии с Т-образной интубацией выявлены преимущества последней в виде уменьшения времени операции, укорочения времени возобновления перистальтики кишечника и спонтанного закрытия стомы после извлечения трубки во всех представленных случаях [26].

Снижение перинатальной смертности увеличило заболеваемость некротическим энтероколитом и частоту кишечной непроходимости, поэтому актуальны исследования по энтеростомии у крайне незрелых детей. К. Hirata [27] в 2020 г. доложил об успешно выполненной илеостомии у недоношенного массой тела 419 г по поводу мекониевой непроходимости кишечника. Фиксация стомы у крайне недоношенных детей сопровождается значительными трудностями из-за повышенной ранимости кишки, а также незрелости тканей передней брюшной стенки. Ряд публикаций посвящен бесшовным техникам фиксации стом. К. Kondo и соавт. [28] предложили фиксацию стенки кишки с помощью марли, заправленной в подкожное пространство вокруг стом. S. Nose и соавт. [29] предложили в качестве фиксирующего агента использование цианоакрилатного клея, что позволило снизить количество послеоперационных осложнений. В 2017 г. К. Ohashi и соавт. [30] сообщили об эффективности и безопасности бесшовной энтеростомии у детей с экстремально низкой массой тела при мекониевом илеусе и спонтанной перфорацией кишечника.

По данным зарубежных авторов, в настоящее время частота развития осложнений энтеростомии составляет от 18 до 42%, а в группе детей с некротическим энтероколитом повышается до 68% [20, 21]. Исследования, посвященные местным и общим осложнениям, многочисленны, что свидетельствует об актуальности данной темы. В ретроспективном исследовании (2018 г.) L. Wolf и соавт. [21] среди всех осложнений энтеростомии у новорожденных с некротическим энтероколитом чаще всего наблюдали перистомальный дерматит (48,7%), повышенную кровоточивость (39,5%) и пролапс стомы (38,2%). Согласно тому же исследованию большинство осложнений расценены как I (не требующие лечения, 42,5%), IIIb (требующие хирургического лечения под наркозом, 19,2%) и IVa (жизнеугрожающие, 15,1%) степени по Clavien–Dindo–Classification (CDC). Согласно исследованию E.A. Sparks и соавт. [31] существует взаимосвязь частоты

развития пролапса илестомы и нарушения моторики подвздошной кишки при синдроме хронической кишечинальной псевдообструкции (CIPO). Другие авторы объясняют повышение частоты пролапса при двустольной энтеростомии соотношением диаметров стомы и отверстия в брюшной стенке [30]. Н. Ali Almoamin Haithem [8] доказал достоверную взаимосвязь летального исхода и таких осложнений, как большие потери химуса и жидкости по стоме, несостоятельность анастомоза, сепсис и повторная операция. Одной из причин развития осложнений считается недостаточный объем резекции пораженного кишечника. И.И. Бабич и Ю.Н. Мельников [32] пришли к выводу, что интраоперационная оценка жизнеспособности кишки не лишена субъективности, а существующие инструментальные методы трудно воспроизводимы в ургентных условиях. При долгосрочном исследовании достоверно выявлено снижение интеллектуального и физического развития у детей, которые в раннем возрасте перенесли энтеростомию по поводу некротического энтероколита [33]. Clara Chong и соавт. [34] в своем когортном исследовании также показали прямую взаимосвязь между временем до закрытия стомы у новорожденных с некротическим энтероколитом и риском задержки роста и нервно-психического развития.

Серьезная проблема лечения детей с проксимальными энтеростомами состоит в большой потере кишечного химуса, что прогрессивно нарушает естественный процесс пищеварения и приводит к декомпенсации общего состояния. Электролитные нарушения представлены преимущественно истощением натрия и гидрокарбоната, что необратимо приводит к недостаточным прибавкам массы и метаболическому ацидозу. В немецком исследовании от 2020 г. доказано положительное влияние на темпы прибавки массы тела и состояние микрофлоры кишечника у стомированных детей при пероральном введении раствора натрия хлорида [35]. Зависимость детей с кишечной недостаточностью от парентерального питания — сложная задача, так как не позволяет полностью восполнить необходимые энергетические и белковые потребности растущего организма, а также сопровождается такими серьезными осложнениями, как поражение печени, катетер-индуцированный сепсис и тромбоз центральных сосудов [36, 37]. Поражение печени сопровождается развитием холестаза, портальной гипертензией, прогрессирующей печеночной недостаточностью. Ограничение липидов в составе смесей для парентерального кормления в группе оперированных новорожденных достоверно снижает риск развития описанных осложнений [36]. Существующие мультидисциплинарные подходы, направленные на реализацию программ реабилитации кишечника и уменьшение калорийности парентерального питания, достоверно

снижают заболеваемость и смертность у пациентов данной категории [37].

В условиях длительного стомирования доказан ряд морфологических изменений в кишечнике функционирующего «приводящего» и отключенного «отводящего» отделов [38]. Лишение функции эфферентной кишки после наложения разобщающей стомы приводит через 2–3 нед к гипотрофии всех слоев кишечной стенки, глубокому угнетению перистальтики и уменьшению диаметра просвета кишки. Для профилактики послеоперационных осложнений и купирования воспалительного процесса при некротическом энтероколите М.А. Аксельров и соавт. [7] предлагают введение «кислородного коктейля» в отводящий конец энтеростомы. Предложены также интегральные схемы оценки тяжести состояния ребенка для определения показаний к формированию кишечных стом, которые позволили снизить количество осложнений на 20,2%, а общую летальность — на 6,4% [19, 20].

В настоящее время многие исследования посвящены введению кишечного химуса в отводящий конец энтеростомы [39–44]. При этом доказаны положительные эффекты в виде увеличения темпов прибавки массы тела, сокращения времени пребывания пациентов в стационаре, предотвращения развития атрофических изменений в отключенных дистальных отделах кишечника, а также предотвращения холестаза за счет стимуляции внутрипеченочной циркуляции [39, 41, 42]. С. А. Haddock и соавт. [40] описали развитие осложнений при данной методике у 17,4% больных, в том числе перфорацию и кровотечение, потребовавшие гемотрансфузии, а также летальность, ассоциированную с методикой в 4,3% случаев. К. Yabe и соавт. [43] в 2019 г. продемонстрировали уменьшение зависимости от парентерального питания у недоношенных детей, которым вводилось отделяемое из стомы, что потенциально снизило риск развития ассоциированных осложнений, а также доказали микробиологическую безопасность при введении химуса в течение 3 ч. В систематическом обзоре литературы по данной теме S. Bhat и соавт. [44] доказали эффективность и безопасность процедуры, а также положительное влияние на сокращение длительности пребывания в стационаре и зависимости от парентерального питания.

По данным отечественной и зарубежной литературы, частота развития осложнений после закрытия стом у детей достигает 70% [21, 38]. Чаще всего возникают такие осложнения, как кишечная непроходимость, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и сепсис [15]. Среди причин осложнений выделяют недостаточный объем резекции кишки на первой операции, необоснованный выбор уровня и способа энтеростомии, технические погрешности во время операции [32]. Известно, что сроки закрытия кишечной стомы у новорожденных определяются

стабильностью общего состояния, течением воспалительного процесса в брюшной полости и завершенностью этапов хирургической коррекции основной патологии [38].

Остаются дискуссионными сроки закрытия стомы у пациентов отдельных категорий, а существующие исследования не обладают достаточной доказательной базой ввиду своей ретроспективности и противоречивости результатов. М.С. Struijs и соавт. [45], проводя систематический обзор литературы, сообщили об отсутствии статистически значимых преимуществ при закрытии стомы у детей с некротическим энтероколитом ранее 8 нед. D.B. Banerjee и соавт. [46] и J. Al-Hudhaif и соавт. [47] описывают увеличение продолжительности вентилиционной поддержки и зависимости от парентерального питания, а также увеличение риска повторной операции при закрытии стомы ранее 10 нед. В своем исследовании J. Lee и соавт. [48] обозначили оптимальную массу тела у ребенка более 2500 г как необходимый фактор минимизации послеоперационных осложнений. Н.В. Yang и соавт. [49] доказали увеличение длительности парентерального питания, респираторной поддержки и общего времени пребывания в стационаре у детей с массой тела менее 2100 г к моменту закрытия стомы. В ходе другого ретроспективного исследования доказано, что масса тела ребенка к моменту закрытия стомы не является достоверным предиктором послеоперационных осложнений [50]. В ретроспективном исследовании, выполненном в 2020 г., у детей со спонтанной перфорацией кишечника в отсутствие статистически значимой разницы в развитии осложнений при раннем закрытии выявлены экономические преимущества выписки ребенка со стомой домой и проведения реконструктивного этапа в другом учреждении [51]. М.А. Аксельров и соавт. [7] предлагают закрытие энтеростомы после нормализации индекса дисбиотического сдвига в кишечнике. Другие авторы подчеркивают важность коррекции нарушений гомеостаза, в частности пока-

зателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты перед реконструктивным этапом операции [18].

В настоящее время разрабатываются и внедряются новые малоинвазивные методы восстановления пассажа в дистальные отделы стомы с применением различных механических устройств, среди которых описаны устройства из никелида титана с памятью формы и магниты. Описано применение компрессионного устройства из никелида титана с памятью формы при формировании отсроченного межкишечного анастомоза в сочетании с приводящей энтеростомой у детей в условиях перитонита [52]. Формирование кишечного соустья через 6–8 сут на фоне декомпрессии энтеростомой позволяет избежать инфицирования линии шва и воздействия повышенного внутрикишечного давления. Описано применение магнитов для создания компрессионного межкишечного соединения в области двойной энтеростомы [53]. Формируемое компрессионное соустье позволяет снизить потери химуса и жидкости по стоме и восстановить проходимость в дистальные отделы кишечника.

Заключение

Энтеростомия у новорожденных детей остается сложной операцией с большим количеством сопутствующих тяжелых осложнений. Существующие публикации позволяют сделать вывод о преимуществах и недостатках различных видов стомирования тонкой кишки, а также сравнить исходы лечения при первичном анастомозе. Профилактика сопутствующих осложнений представляет приоритетную задачу неонатального хирурга, а перспективным направлением дальнейших исследований в данной области является разработка способов раннего восстановления проходимости кишечника на уровне стомы для снижения количества осложнений и подготовки ребенка к заключительному реконструктивному этапу лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Новожиллов В.А., Козлов Ю.А., Кашицына А.А., Подкаменев А.В., Краснов П.А., Кононенко М.И. Энтеро- и колостомия в лечении пороков развития и заболеваний желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего грудного возраста. Сиб. мед. журн. (Иркутск) 2010; 3: 112–114. [Novozhilov V.A., Kozlov Yu.A., Kashitsyna A.A., Podkamenov A.V., Krasnov P.A., Kononenko M.I. The role of entero- and colostomy in management of congenital gastrointestinal diseases in newborns and infants. Sib med zhurn (Irkutsk) 2010; 3: 112–114. (in Russ.)]
2. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., Пименова Е.С., Напольников Ф.К. Хирургия врожденной непроходимости тонкой кишки: анализ 100 наблюдений. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2011; 2: 21–29. [Morozov D.A., Filippov Yu.V., Gorodkov S.Yu., Pimenova E.S., Napol'nikov F.K. Surgery of congenital obstruction of the intestine: analysis of 100 observations. Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2011; 2: 21–29. (in Russ.)]
3. Thyoka M., Eaton S., Kiely E.M., Curry J.I., Drake D.P., Cross K.M. et al. Outcomes of diverting jejunostomy for severe necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2011; 46(6): 1041–1044. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.024
4. Подшивалин А.А., Морозов В.И., Зыкова М.А., Шалимов С.В., Карпова О.А., Бобылева Е.В. Сравнительная характеристика методов хирургического лечения мекониевого перитонита у новорожденных. Практическая медицина 2012; 7(62): 101–103. [Podshivalin A.A., Morozov V.I., Zyкова M.A., Shalimov S.V., Karpova O.A., Bobyleva E.V. Comparative characteristics methods surgical treatment meconium peritonitis in the newborn. Prakticheskaya meditsina 2012; 7(62): 101–103. (in Russ.)]

5. Ameh E.A., Ayeni M.A., Kache S.A., Mshelbwala P.M. Role of damage control enterostomy in management of children with peritonitis from acute intestinal disease. *African J Paediatr Surg* 2013; 10(4): 315–319. DOI: 10.4103/0189–6725.125429
6. Амидхонова С.А., Баиров В.Г., Азизов Б.Дж. Результаты лечения новорожденных с кишечными стомами. *Здравоохранение Таджикистана* 2014; 4 (323): 27–32. [Amidkhonova S.A., Bairov V.G., Azizov B.Dzh. Results of treatment of newborns with enteral stoma. *Zdravookhranenie Tadjikistana* 2014; 4 (323): 27–32. (in Russ.)]
7. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Сергиенко Т.В. Хирургическая проблема неонатального периода — прогрессирующий некротизирующий энтероколит — и пути ее преодоления. *Вятский медицинский вестник* 2015; 2(46): 17–20. [Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A., Sergienko T.V. The surgical problem of the neonatal period — progressing necrotizing enterocolitis — and ways of its overcoming. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* 2015; 2(46): 17–20. (in Russ.)]
8. Haithem H.A.A. Meconium ileus a study and comparison between common operative procedures performed in basrah. *Basrah J Surg* 2016; 22(2): 84–90. DOI: 10.33762/bsurg.2016.116618
9. de Haro Jorge I., Prat Ortells J., Albert Cazalla A., Muñoz Fernández E., Castañón García-Alix M. Long term outcome of preterm infants with isolated intestinal perforation: A comparison between primary anastomosis and ileostomy. *J Pediatr Surg* 2016; 51(8): 1251–1254. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.086
10. Козлов Ю.А., Новожиллов В.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Распутин А.А., Вебер И.Н. и др. Результаты лечения спонтанной перфорации кишечника у недоношенных детей. *Детская хирургия* 2017; 21(6): 284–290. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Koval'kov K.A., Chubko D.M., Rasputin A.A., Veber I.N. et al. Results of the treatment of spontaneous intestinal perforation in preterm children. *Detskaya khirurgiya* 2017; 21(6): 284–290 (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560–9510–2017–21–6–284–290
11. Geng Q., Wang Y., Li L., Guo C. Early postoperative outcomes of surgery for intestinal perforation in NEC based on intestinal location of disease. *Medicine* 2018; 97(39):e12234. DOI: 10.1097/MD.00000000000012234
12. Peng Y.F., Zheng H.Q., Zhang H., He Q.M., Wang Z., Zhong W. et al. Comparison of outcomes following three surgical techniques for patients with severe jejunoileal atresia. *Gastroenterol Report* 2019; 7(6): 444–448. DOI: 10.1093/gastro/goz026
13. Павлушин П.М., Грамзин А.В., Койнов Ю.Ю., Кривошеенко Н.В., Цыганок В.Н., Чикинев Ю.В. Опыт хирургической коррекции атрезии различных отделов тонкой кишки. *Медицинский альманах* 2019; 5(61): 26–29. [Pavlushin P.M., Gramzin A.V., Koynov Yu.Yu., Krivosheenko N.V., Tsyganok V.N., Chikinev Yu.V. The experience of surgical treatment of small bowel atresia. *Meditsinskiy al' manakh* 2019; 5(61): 26–29. (in Russ.)] DOI: 10.21145/2499–9954–2019–5–26–29
14. Martynov I., Raedecke J., Klima-Frysch J., Kluwe W., Schoenberger J. The outcome of Bishop–Koop procedure compared to divided stoma in neonates with meconium ileus, congenital intestinal atresia and necrotizing enterocolitis. *Medicine* 2019; 98(27): e16304. DOI: 10.1097/MD.00000000000016304
15. Aguayo P., Fraser J.D., Sharp S., St Peter S.D., Ostlie D.J. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res* 2009; 157(2): 275–278. DOI: 10.1016/j.jss.2009.06.005
16. Смирнов А.Н., Дронов А.Ф., Холостова В.В., Маннанов А.Г., Ермоленко Е.Ю. Кишечные стомы у детей: сопутствующие проблемы и пути их решения. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 4: 71–82. [Smirnov A.N., Dronov A.F., Kholostova V.V., Mannanov A.G., Ermolenko E.Yu. Intestinal stoma in children: related problems and solutions. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2013; 4: 71–82. (in Russ.)]
17. Kargl S., Wagner O., Pumberger W. Ileostomy Complications in Infants less than 1500 grams — Frequent but Manageable. *J Neonatal Surg* 2017; 6(1): 4. DOI: 10.21699/jns.v6i1.451
18. Шултонов Ш.Р., Пулатов Х.К., Шерназаров И.Б., Рахмонов Ш.Д., Дододжонов Ю.Т., Атоев И.К. и др. Лечение перистомальных осложнений у детей с наружными искусственными тонкокишечными свищами. *Вестник Авиценны* 2017; 3: 313–319. [Sultonov Sh.R., Pulatov Kh.K., Shernazarov I.B., Rakhmonov Sh.D., Dododzhonov Yu.T., Atoev I.K. et al. Treatment of peristomal complications in children with external artificial small intestine fistulas. *Vestnik Avitsenny* 2017; 3: 313–319. DOI: 10.25005/2074–0581–2017–19–3–313–319. (in Russ.)]
19. Минаев С.В., Быков Н.И., Исаева А.В., Качанов А.В., Товкань Е.А., Филиппева Н.В. и др. Осложнения кишечных стом у детей. *Хирургия*. 2017; 1: 54–57. [Minaev S.V., Bykov N.I., Isaeva A.V., Kachanov A.V., Tovkan' E.A., Filip'eva N.V. et al. The complications of intestinal stoma in children. *Khirurgiya* 2017; 1: 54–57. (in Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2017154–57
20. Аксельров М.А., Разин М.П. Профилактика осложнений путем совершенствования показаний и методов формирования искусственных кишечных свищей у детей. *Вятский медицинский вестник* 2017; 4(56): 4–8 [Aksel'rov M.A., Razin M.P. Prevention of complications by improving indications and methods forming artificial intestinal fistulas in children. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* 2017; 4(56): 4–8. (in Russ.)]
21. Wolf L., Gfroerer S., Fiegel H., Rolle U. Complications of newborn enterostomies. *World J Clin Cases* 2018; 6(16): 1101–1110. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i16.1101
22. Bælum J. K., Rasmussen L., Qvist N., Ellebæk M.B. Enterostomy complications in necrotizing enterocolitis (NEC) surgery, a retrospective chart review at Odense University Hospital. *BMC pediatrics* 2019; 19(1): 110. DOI: 10.1186/s12887–019–1488–5
23. Hillyer M.M., Baxter K.J., Clifton M.S., Gillespie S.E., Bryan L.N., Travers C.D. et al. Primary versus secondary anastomosis in intestinal atresia. *Journal of pediatric surgery* 2019; 54(3): 417–422. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.05.003
24. Haricharan R.N., Gallimore J.P., Nasr A. Primary anastomosis or ostomy in necrotizing enterocolitis? *Pediatric Surg Int* 2017; 33(11): 1139–1145. DOI: 10.1007/s00383–017–4126–z
25. De Carli C., Ojeda M., Veloce D., González M. T-tube enterostomy for the management of complicated high jejunal atresia. An innovative procedure for complex intestinal entity. A technical report. *J Pediatr Surg Case Reports* 2016; 7: 39–42. DOI: 10.1016/j.epsc.2016.02.016
26. Hasan M.S., Mitul A.R., Karim S., Noor-Ul Ferdous K.M., Islam M.K. Comparison of T Tube Ileostomy and Bishop Koop Ileostomy for the Management of Uncomplicated Meconium Ileus. *J Neonatal Surg* 2017; 6(3): 56. DOI: 10.21699/jns.v6i3.617
27. Hirata K., Iwasaki E., Shoji Y., Yoneda A., Wada K. Early ileostomy in a 419 g infant and long-term follow up: A case report. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 2020; 62(1): 94–95. DOI: 10.1111/ped.14045
28. Kondo K., Chijiwa K., Mukai M., Iwamura T., Matsuda H., Kaneko M. et al. New technique for enterostomy of extremely low-birth-weight infants — intestinal anchoring with gauze. *J Pediatr Surg* 2008; 43(9): 1755–1760. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.04.032
29. Nose S., Sasaki T., Saka R., Minagawa K., Okuyama H. A sutureless technique using cyanoacrylate adhesives when creating a stoma for extremely low birth weight infants. *SpringerPlus*. 2016; 5: 189. DOI: 10.1186/s40064–016–1852-y

30. Ohashi K., Koshinaga T., Uehara S., Furuya T., Kaneda H., Kawashima H. et al. Sutureless enterostomy for extremely low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 2017; 52(11): 1873–1877. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.009
31. Sparks E.A., Velazco C.S., Fullerton B.S., Fisher J.G., Khan F.A., Hall A.M. et al. Ileostomy Prolapse in Children with Intestinal Dysmotility. *Gastroenterol Res Pract* 2017; ID 7182429. DOI: 10.1155/2017/7182429
32. Бабич И.И., Мельников Ю.Н. Хирургические аспекты лечения осложненных форм кишечной непроходимости у детей. *Новости хирургии* 2020; 2: 188–196. [Babich I.I., Mel'nikov Yu.N. Surgical aspects of treatment of complicated forms of intestinal obstruction in children. *Novosti khirurgii* 2020; 2: 188–196. (in Russ.)] DOI: 10.18484/2305–0047.2020.2.188
33. Rees C.M., Pierro A., Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F193–F198. DOI: 10.1136/adc.2006.099929
34. Chong C., van Druten J., Briars G., Eaton S., Clarke P., Tsang T. et al. Neonates living with enterostomy following necrotizing enterocolitis are at high risk of becoming severely underweight. *Eur J Pediatr* 2019; 178(12): 1875–1881. DOI: 10.1007/s00431–019–03440–6
35. Trautmann T., Bang C., Franke A., Vincent D., Reinshagen K., Boettcher M. The impact of oral sodium chloride supplementation on thrive and the intestinal microbiome in neonates with small bowel ostomies: a prospective cohort study. *Frontiers Immunol* 2020; 11: 1421. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01421
36. Sanchez S.E., Braun L.P., Mercer L.D., Sherrill M., Stevens J., Javid, P.J. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants. *J Pediatr Surg* 2013; 48(3): 573–578. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.016
37. Stanger J.D., Oliveira C., Blackmore C., Avitzur Y., Wales P.W. The impact of multi-disciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2013; 48(5): 983–992. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.070
38. Гассан Т.А., Степанов Э.А., Красовская Т.В., Голоденко Н.В. Морфологическое обоснование тактики при закрытии кишечных стом, сформированных в периоде новорожденности. *Детская хирургия* 2003; 6: 10–15. [Gassan T.A., Stepanov E.A., Krasovskaya T.V., Golodenco N.V. A morphological substantiation of a tactic in closing the intestinal stomas formed during the neonatal period. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 11–13. (in Russ.)]
39. Wong K.K., Lan L.C., Lin S.C., Chan A.W., Tam P.K. Mucous fistula refeeding in premature neonates with enterostomies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2004; 39(1): 43–45. DOI: 10.1097/00005176–200407000–00009
40. Haddock C.A., Stanger J.D., Albersheim S.G., Casey L.M., Butterworth S.A. Mucous fistula refeeding in neonates with enterostomies. *J Pediatr Surg* 2015; 50(5): 779–782. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.02.041
41. Lau E.C., Fung A.C., Wong K.K., Tam P.K. Beneficial effects of mucous fistula refeeding in necrotizing enterocolitis neonates with enterostomies. *J Pediatr Surg* 2016; 51(12): 1914–1916. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.010
42. Inoue S., Odaka A., Muta Y., Beck Y., Sobajima H., Tamura M. Recycling small intestinal contents from proximal ileostomy in low-birth-weight infants with small bowel perforation. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2017; 64(1): e16–e18. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000577
43. Yabe K., Kouchi K., Takenouchi A., Matsuoka A., Korai T., Nakata C. Safety and efficacy of mucous fistula refeeding in low-birth-weight infants with enterostomies. *Pediatr Surg Int* 2019; 35(10): 1101–1107. DOI: 10.1007/s00383–019–04533–x
44. Bhat S., Cameron N. R., Sharma P., Bissett I. P., O'Grady G. Chyme recycling in the management of small bowel double enterostomy in pediatric and neonatal populations: A systematic review. *Clinical nutrition ESPEN* 2020; 37: 1–8. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.013
45. Struijs M.C., Sloots C.E., Hop W.C., Tibboel D., Wijnen R.M. The timing of ostomy closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2012; 28(7): 667–672. DOI: 10.1007/s00383–012–3091–9
46. Banerjee D.B., Vithana H., Sharma S., Tsang T. Outcome of stoma closure in babies with necrotising enterocolitis: early vs late closure. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(7): 783–786. DOI: 10.1007/s00383–017–4084–5
47. Al-Hudhaif J., Phillips S., Gholum S., Puligandla P.P., Flaegle H. The timing of enterostomy reversal after necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2009; 44(5): 924–927. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.028
48. Lee J., Kang M.J., Kim H.S., Shin S.H., Kim H.Y., Kim E.K. et al. Enterostomy closure timing for minimizing postoperative complications in premature infants. *Pediatr Neonatol* 2014; 55(5): 363–368. DOI: 10.1016/j.pedneo.2014.01.001
49. Yang H.B., Han J.W., Youn J.K., Oh C., Kim H.Y., Jung S.E. The optimal timing of enterostomy closure in extremely low birth weight patients for acute abdomen. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 15681. DOI: 10.1038/s41598–018–33351–9
50. Talbot L.J., Sinyard R.D., Rialon K.L., Englum B.R., Tracy E.T., Rice H.E. et al. Influence of weight at enterostomy reversal on surgical outcomes in infants after emergent neonatal stoma creation. *J Pediatr Surg* 2017; 52(1): 35–39. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.10.015
51. Bonasso P.C., Dassinger M.S., Mehl S.C., Gokun Y., Gowen M.S., Burford J.M. et al. Timing of enterostomy closure for neonatal isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2020; 55(8): 1535–1541. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.12.001
52. Аксельров М.А. Первый опыт использования компрессионного отсроченного анастомоза при резекции кишки в условиях перитонита у детей. *Детская хирургия* 2010; 4: 51–52. [Aksel'rov M.A. The first experience of using delayed compression anastomosis with bowel resection in peritonitis in children. *Detskaya khirurgiya* 2010; 4: 51–52. (in Russ.)]
53. Гаткин Е.Я., Разумовский А.Ю., Корсункий А.А., Коновалов А.К., Сергеев А.В., Виноградов А.Я. и др. Создание межкишечных анастомозов с помощью постоянных магнитов в комплексе хирургического лечения детей с кишечной стомой. *Хирургия* 2015; 5: 45–50. [Gatkin E.Ya., Razumovskiy A.Yu., Korsunkiy A.A., Kononov A.K., Sergeev A.V., Vinogradov A.Ya. et al. Interintestinal anastomoses formation using permanent magnet in surgical treatment of children with intestinal stomas. *Khirurgiya* 2015; 5: 45–50. (in Russ.)] DOI: 10.17116/hirurg-ia2015545–50

Поступила: 07.04.21

Received on: 2021.04.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Современная стратегия лечения миокардитов у детей

И.В. Леонтьева

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

Modern strategy for the treatment of myocarditis in children

I.V. Leontyeva

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

В статье представлены данные о современной стратегии лечения миокардитов у детей. Рассмотрена тактика лечения пациентов с нестабильной гемодинамикой, требующих оказания неотложной медицинской помощи с использованием инотропной поддержки. Освещены возможности хирургических методов лечения декомпенсированной сердечной недостаточности при миокардитах, таких как искусственный левый желудочек, экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация сердца. Изложены современные подходы к лечению миокардитов при стабильной гемодинамике. Представлены данные об эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов для лечения миокардитов у детей. Обсуждаются показания к иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: дети, острый миокардит, fulminantный миокардит, дети, хроническая сердечная недостаточность, иммуносупрессивная терапия, иммуномодулирующая терапия.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Современная стратегия лечения миокардитов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 28–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-28-38

The article presents data on the current strategy for the treatment of myocarditis in children. The authors discuss the tactics of treatment of patients with unstable hemodynamics requiring emergency medical care using inotropic support. The possibilities of surgical methods of treatment of decompensated heart failure in myocarditis (artificial left ventricle, extracorporeal membrane oxygenation, heart transplantation) are clarified. Current approaches to the treatment of myocarditis with stable hemodynamics are described. Data on the effectiveness of angiotensin enzyme inhibitors and beta-blockers for the treatment of myocarditis in children are presented. Indications for immunosuppressive and immunomodulatory therapy are discussed.

Key words: children, acute myocarditis, fulminant myocarditis, children, chronic heart failure, immunosuppressive therapy, immunomodulating therapy.

For citation: Leontyeva I.V. Modern strategy of treatment of myocarditis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 28–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-28-38

Согласно современным представлениям под миокардитом подразумевается воспалительное заболевание сердечной мышцы, возникающее под действием различных инфекционных и неинфекционных агентов, вызывающих иммунноиндуцированное поражение миокарда, диагностируемое на основании общепринятых гистологических (воспалительные инфильтраты, дегенерация, некроз), иммунологических и иммуногистохимических критериев. В зависимости от продолжительности заболевания выделяют острый миокардит (до 6 нед) и хронический миокардит, при котором заболевание продолжается более 6 мес. В настоящее время термин «хронический миокардит» заменен термином «воспалительная кардиомиопатия» [1, 2]. Клиническое течение миокардита крайне гетерогенно, от бессимптомного до острой декомпенсации сердца с развитием кардиогенного шока на фоне фульми-

нантного миокардита. Нередко диагноз миокардита, особенно при бессимптомном или малосимптомном течении, не ставится вовремя. Это приводит к неправильной тактике ведения пациента, дети не получают медикаментозное лечение, следствием чего нередко служит внезапная сердечная смерть. Прогноз течения миокардита также очень вариателен: от полного выздоровления до хронизации процесса, с трансформацией в воспалительную кардиомиопатию. Своевременное начало и правильная тактика лечения пациента способствует снижению летальности, уменьшает степень воспалительных и поствоспалительных изменений, значительно улучшает прогноз заболевания.

Концепция лечения миокардитов в настоящее время претерпела значительную трансформацию. Был проведен ряд рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности различных препаратов, применяющихся для лечения миокардита у взрослых пациентов [2, 3]. Вместе с тем и в настоящее время очень часто рекомендации по лечению миокардитов основываются на опыте экспертов. Еще меньшее количество рандомизированных клинических исследований оценивают эффек-

© Леонтьева И.В., 2022

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

тивность и тактику лечения миокардитов у детей по сравнению со взрослыми, в связи с чем часто делается попытка экстраполяции части рекомендаций по лечению миокардитов у взрослых на детей.

Лечение миокардитов можно подразделить на три основных направления: устранение острых угрожаемых жизни ситуаций при острой декомпенсации кровообращения и нестабильной гемодинамике; коррекцию симптомов острой и хронической сердечной недостаточности у гемодинамически стабильных пациентов; специфическое воздействие на этиологический фактор заболевания и основные звенья патогенеза — воспалительный процесс и аутоиммунные изменения.

Наиболее важная проблема — оказание неотложной медицинской помощи детям с острой сердечной недостаточностью на фоне фульминантного миокардита и при декомпенсации сердечной недостаточности на фоне воспалительной кардиомиопатии. Эффективная неотложная помощь при фульминантном миокардите не только спасает жизнь пациента, но и способствует благоприятному прогнозу, несмотря на крайнюю тяжесть заболевания в дебюте.

Цель лечения декомпенсированной сердечной недостаточности — достижение клинической стабилизации пациента, восстановление перфузии в жизненно важных органах, нормализация уровня системного артериального давления. Для повышения эффективности ургентной терапии, направленной на коррекцию нестабильной гемодинамики, лечение детей следует проводить в блоках интенсивной терапии. Оптимальным признано лечение детей в специализированных центрах, обладающих возможностями и опытом катетеризации сердца, хирургической инотропной поддержки и при необходимости эндомиокардиальной биопсии. К сожалению, до настоящего времени отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность инотропных препаратов для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности у детей. Поэтому применение инотропных препаратов основывается на мнении экспертов и проводится в соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению декомпенсированной сердечной недостаточности [4–7].

У пациентов с кардиогенным шоком рекомендуются немедленная оценка признаков гипоперфузии и постоянный мониторинг систолического артериального давления, ритма сердца, частоты дыхания и насыщения (сатурации) крови кислородом, а также необходим тщательный контроль пульсового давления. Для определения подходов к лечению острой сердечной недостаточности необходимо оценить состояние перфузии и объем циркулирующей крови (волемический статус) пациента для достижения эуволемического состояния с адекватным сердечным выбросом.

Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой

Медикаментозная инотропная поддержка. Основными показаниями к инотропной поддержке служат экстремальное снижение сердечного выброса (фракция выброса 20% и ниже), стойкая гипотония, рефрактерность к консервативной терапии хронической сердечной недостаточности, гипоперфузия жизненно важных органов. Следует подчеркнуть, что продолжительность инотропной терапии ограничена короткими сроками (от 3 до 7 дней), более длительная терапия может индуцировать развитие ряда негативных явлений, наиболее неблагоприятные из которых — угрожающие жизни нарушения ритма сердца и ишемические нарушения, что резко ухудшает прогноз. Следует помнить, что инотропная поддержка начинается с низких доз препаратов, затем возможно постепенное повышение доз под контролем электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений и артериального давления, высокие дозы инотропных препаратов не показаны ввиду ограниченных резервов сократительной способности на фоне воспалительного процесса [4–6]. Основными препаратами для инотропной поддержки служат бета₁-адреномиметики и допаминергические средства.

Добутамин оказывает положительное инотропное действие, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения, повышает системное артериальное давление, уменьшает давление наполнения желудочков сердца, увеличивает почечный и коронарный кровоток. Следует использовать малые (2–4 мкг/кг/мин) или средние (4–7 мкг/кг/мин) дозы и избегать высоких доз.

Допамин — агонист допаминергических рецепторов, вызывает возбуждение альфа- и бета-адренорецепторов, усиливает выделение норадреналина, увеличивает силу сокращений сердца и сердечный выброс, незначительно влияет на частоту сердечных сокращений. Кроме того, допамин приводит к перераспределению общего периферического сосудистого сопротивления, улучшает почечный кровоток, увеличивает диурез. Следует избегать больших доз (более 5 мкг/кг/мин) из-за стимуляции бета- и альфа-адренорецепторов, которая приводит к вазоконстрикции и тахикардии [4–6]. За рубежом в качестве препарата для инотропной поддержки применяют милринон. Препарат относится к ингибиторам фосфодиэстеразы 3-го типа, в отличие от допамина и добутамина, не влияет на частоту сердечных сокращений, снижает сосудистое сопротивление малого круга кровообращения, что важно при нарастании легочной гипертензии и угрозе отека легких [4–6]. К сожалению, препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

В последнее время в качестве препарата для инотропной поддержки при лечении фульминантного миокардита используется левосимендан. Это сенситизатор кальция, т.е. повышает чувствительность сократительных белков к кальцию, увеличивает силу сокращений сердца, не влияет на расслабление желудочков, оказывает дилатирующее действие на артерии (включая коронарные) и вены, уменьшает пред- и постнагрузку. В настоящее время установлена эффективность и безопасность левосимендана и при лечении декомпенсации сердечной недостаточности у детей с воспалительной дилатационной кардиомиопатией [4–6]. Преимущество применения этого препарата состоит в сохранении положительного эффекта в течение более продолжительного времени до 4 дней [4–7].

Инвазивная инотропная поддержка. Важной проблемой оказания неотложной медицинской помощи при сердечной декомпенсации и недостаточной эффективности медикаментозного лечения остается своевременный переход на инвазивные меры инотропной поддержки, что позволяет заметно улучшить состояние пациентов и снизить летальность. Показана высокая эффективность применения *искусственного левого желудочка* для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности и кардиогенного шока у детей при фульминантном миокардите [6–8]. Применение искусственного левого желудочка возможно у детей с площадью поверхности тела более 0,8 м² [9]. Важный момент применения искусственного левого желудочка — сохранение у пациента нормальной функции правого желудочка, так как его выброс определяет преднагрузку для искусственного левого желудочка. Модификация искусственного левого желудочка (Berlin EXCOR) может использоваться у детей младшего возраста начиная с массы тела 3,5 кг. Продемонстрирована высокая эффективность искусственного левого желудочка для снижения смертности, при этом возможность выздоровления отмечена у 16% детей [8, 9]. У детей с воспалительной кардиомиопатией использование искусственного левого желудочка служит «мостом» к трансплантации, позволяя проводить поиск идеального донора в течение более длительного времени [10].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация может рассматриваться как альтернатива искусственному левому желудочку для восстановления насосной функции сердца; показана при бивентрикулярной сердечной недостаточности, кардиогенном шоке. Преимущество экстракорпоральной мембранной оксигенации состоит в возможности ее использования у детей начиная с первых месяцев жизни. При проведении процедуры очень важно контролировать давление в левом предсердии, неадекватно высокая преднагрузка на левые отделы сердца может привести к развитию митральной регургитации, отеку

легких и легочному кровотечению, что значительно уменьшает эффективность процедуры [11, 12]. Наибольшая эффективность экстракорпоральной мембранной оксигенации установлена при лечении детей с фульминантным миокардитом. Так, среди пациентов, получивших процедуру, выздоровление отмечено в 60% случаев [11, 12]. Данные многоцентрового исследования показали, что экстракорпоральная мембранная оксигенация заметно улучшает прогноз у детей с миокардитом, снижая частоту последующих госпитализаций [13]. Продолжительность экстракорпоральной мембранной оксигенации не должна превышать 2 нед, так как более длительное проведение значительно повышает смертность. Факторами, ассоциирующимися с летальным исходом, служат аритмии, ухудшение функции почек и необходимость диализа, осложнения длительной гипоперфузии органов, печеночная недостаточность [13, 14].

Оксигенотерапия — важный аспект коррекции гипоксических нарушений у гемодинамически нестабильных пациентов с миокардитом. Показанием к вентилиции легких служит сатурация крови кислородом менее 90% и парциальное давление кислорода менее 60 мм рт.ст. При развитии респираторного дистресс-синдрома (частота дыхания >60 в минуту у детей до 3 лет, от 40–60 в минуту — старше 3 лет) следует в максимально короткие сроки начать неинвазивную вентилицию легких под положительным давлением (могут использоваться аппараты как CPAP, так и BiPAP). При снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт.ст. и возрастании гиперкапнии (парциальное давление углекислого газа более 50 мм рт.ст.) и ацидоза (рН менее 7,35) необходимо провести интубацию и начать инвазивную искусственную вентилицию легких. Вместе с тем не следует применять оксигенотерапию вне строгих показаний, так как ее необоснованное применение может способствовать вазоконстрикции [4–6].

Декомпенсация сердечной недостаточности при миокардите у детей часто приводит к развитию отеочного синдрома. Основные признаки очевидной гипергидратации — асцит, отеки ног — обуславливают необходимость назначения петлевых диуретиков. Для ее коррекции наиболее удобно применять парентеральную форму фуросемида. При этом возможно назначение как высоких (5–6 мг/кг), так и относительно низких (2–3 мг/кг) доз. К побочным эффектам применения высоких доз фуросемида относится риск его негативного действия на почечные канальцы. Вместе с тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования Rose ANF (Renal Optimization Strategies Evaluation — Acute Heart Failure), проведенного у взрослых пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, было показано, короткая агрессивная мочегонная терапия не приводила к необратимым изменениям в канальцах почек [14]. В педиатрической практике

подобные исследования отсутствуют. После коррекции острой гипергидратации на фоне применения фуросемида целесообразен переход на другой петлевой диуретик — торасемид. Преимущество этого препарата, по сравнению с фуросемидом, состоит в более продолжительном действии, меньшей степени гипокалиемии, меньшем повышении уровня креатинина в крови и снижении фильтрационной функции почек [6]. Еще одна проблема применения высоких доз петлевых диуретиков — развитие алкалоза. Для его коррекции целесообразно применение ингибитора карбоангидразы — ацетозоламида, что смещает реакцию среды в кислую сторону, а также увеличивает эффективность диуретиков. Для коррекции гипокалиемии на фоне высоких доз петлевых диуретиков обосновано назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов в высоких дозах (чаще применяется спиронолактон от 3 до 6 мг/кг), что значительно усиливает мочегонный эффект. При неэффективности медикаментозных препаратов для лечения гипергидратации следует использовать инвазивный метод ультрафильтрации [15]. Часто возникает вопрос, возможно ли применение венозных вазодилататоров при признаках перегрузки малого круга кровообращения, венозной легочной гипертензии в детской практике. У взрослых пациентов показанием к назначению венозных вазодилататоров служат выраженный венозный застой в малом круге кровообращения, высокий риск развития отека легких [15]. В детской практике опыта назначения препаратов недостаточно.

Использование иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероидов) при крайне тяжелом течении острого миокардита всегда вызывает множество дискуссий. Следует подчеркнуть, что на современном этапе установлено, что назначение иммуносупрессивной терапии в остром периоде миокардита должно проходить по строгим показаниям. Абсолютным показанием к назначению глюкокортикостероидов служит наличие морфологически подтвержденного гигантоклеточного, эозинофильного или гранулематозного миокардита [9, 16, 17]. В отсутствие морфологического подтверждения глюкокортикостероиды могут применяться только для лечения фульминантного эозинофильного миокардита [16]. Еще одним показанием к назначению глюкокортикостероидов служит тяжелое течение аутоиммунного миокардита на фоне диффузного заболевания соединительной ткани [15].

Развитие нарушений ритма и проводимости у пациентов с нестабильной гемодинамикой часто значительно ухудшает прогноз. До настоящего времени отсутствуют специальные рандомизированные контролируемые исследования по лечению нарушений ритма сердца при миокардитах. В связи с этим антиаритмическая терапия проводится согласно рекомендациям по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти [18].

Наиболее часто для коррекции желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций по Лауну (желудочковая тахикардия, полиморфные желудочковые экстрасистолы парные и групповые) применяется амиодарон [15, 16]. При непереносимости амиодарона либо тяжелых побочных эффектах возможно назначение соталола. Необходим постоянный электрокардиографический контроль из-за возможности проаритмогенного эффекта. Еще одна проблема состоит в снижении функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации), что требует контроля уровня креатинина. Следует подчеркнуть, что не рекомендуется назначение амиодарона и соталола для профилактики угрожающих жизни нарушений ритма. Следует избегать назначения антиаритмических препаратов I класса (блокаторы натриевых каналов IA класса — хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и IC класса — флекаинид, пропафенон, этмозин, этазизин) и IV класса (блокаторы кальциевых каналов — верапамил, дилтиазем), учитывая возможность снижения систолической функции [15, 18]. Острый миокардит часто приводит к нарушениям в проводящей системе сердца. Так, внезапное развитие брадикардии в сочетании со снижением контрактильной способности миокарда часто приводит к острым нарушениям гемодинамики, создавая угрозу для жизни пациента. При возникновении выраженной брадикардии на фоне развития полной атриовентрикулярной блокады необходимо рассмотреть вопрос о проведении временной трансвенозной электростимуляции, учитывая возможность обратимых изменений в проводящей системе сердца на фоне лечения миокардита [6, 16, 18, 19].

При высоком риске возникновения желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти необходимо рассмотреть вопрос о применении кардиовертера-дефибриллятора. С учетом возможности обратного развития воспаления несомненное преимущество имеют временные кардиовертеры-дефибрилляторы, их высокая эффективность продемонстрирована у взрослых пациентов [18, 19].

Важным аспектом лечения гемодинамически нестабильных пациентов признано назначение антикоагулянтной терапии. Учитывая выраженное снижение систолической функции, при остром миокардите имеется большой риск развития периферических и внутрисердечных тромбозов, что повышает вероятность тромбоэмболии. Для профилактики тромбоэмболических осложнений проведение антикоагулянтной терапии показано при резком снижении сократительной способности, развитии декомпенсации сердечной недостаточности, суправентрикулярной тахикардии, атриомегалии [6]. По данным исследований, проведенных у взрослых больных миокардитом с нестабильной гемодинамикой и фракцией выброса менее 35%, получающих интенсивную диуретическую терапию, назначение низкомолеку-

лярных гепаринов позволило на 60% снизить риск тромбозов и эмболий [20]. В детской практике подобных исследований не проводилось, существует лишь опыт отдельных центров. У подростков старше 16 лет возможно назначение низкомолекулярного гепарина, эноксапарина в течение 2 нед. В дальнейшем возможен переход на один из ингибиторов фактора Ха — ривароксбан или апиксабан на 3 мес [15, 20].

Лечения миокардита у пациентов со стабильной гемодинамикой

В настоящее время подходы к терапии миокардита у пациентов со стабильной гемодинамикой претерпели значительную трансформацию. Основным направлением лечения миокардита в настоящее время признана коррекция симптомов хронической сердечной недостаточности. Терапия проводится в соответствии с рекомендациями по лечению хронической сердечной недостаточности [4, 5]. Такой трансформации способствовали данные экспериментальных исследований (мышь с аутоиммунным или вирусным миокардитом), отчетливо продемонстрировавших, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприла), а также блокаторов ангиотензиновых рецепторов (лозартан и олмесартан) приводит к значительному уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза [21]. По данным крупного рандомизированного контролируемого исследования (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy study), применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов значительно снижает необходимость трансплантации сердца и увеличивает продолжительность жизни у 88% пациентов с миокардитом [22]. К сожалению, до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у детей с миокардитом отсутствуют, но есть положительный опыт отдельных центров. При плохой переносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента применяются блокаторы рецепторов ангиотензина. Данные экспериментальных исследований установили их эффективность при лечении миокардита [23]. Следует помнить, что у детей младше 18 лет препараты этих групп используются по принципу off label.

Назначение бета-адреноблокаторов — обязательная составляющая лечения миокардитов. В многочисленных рандомизированных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, продемонстрировано, что препараты этой группы уменьшают активацию симпатно-адреналовой системы, снижают прямой токсический эффект норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений, удлиняя при этом диастолу, оказывают антиаритмическое действие. Результаты клинических исследований убедительно доказали, что селективные бета-адреноблокаторы

обладают наибольшей эффективностью для лечения миокардита. Наиболее часто для лечения миокардита как у взрослых, так и у детей применяется карведилол [15, 16, 24]. Препарат относится к адреноблокаторам III поколения, действует на бета- и альфа₁-адренорецепторы, снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейрогормональную сосудосуживающую активацию, оказывает длительное антигипертензивное и антиангинальное действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, а также дополнительно обладает антиоксидантными свойствами [24]. Необходимо медленное титрование дозы, начало с 1/5 от эффективной терапевтической дозы, начало терапии после стабилизации состояния. Стартовая доза 0,1 мг/кг/сут, максимально 6,25 мг/сут, терапевтическая 0,4–0,8 мг/кг/сут, максимально 50 мг. У взрослых пациентов в качестве альтернативы при лечении миокардита применяется бисопролол [15].

Диуретики остаются необходимым компонентом лечения сердечной недостаточности при миокардите. Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) назначаются при III–IV функциональных классах сердечной недостаточности, тиазидоподобные при II классе. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов/альдостерона в низких дозах (спиронолактон 0,5–1 мг/кг/сут) также широко используются для лечения сердечной недостаточности при миокардите, дополнительный положительный эффект применения этих препаратов проявляется антифибротическим действием [4, 5]. Другим представителем антагонистов минералокортикоидных рецепторов, который оказывает противовоспалительное действие, служит эплеренон. Установлена эффективность применения эплеренона для лечения миокардита у детей [25].

Дигоксин не рекомендуется для лечения детей в острой стадии миокардита, что обосновано результатами экспериментальных исследований, продемонстрировавших повышение повреждения миокарда, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в случае его применения при вирусном миокардите [26]. В отдельных случаях при хроническом миокардите дигоксин может использоваться в низких дозах (концентрация в крови 0,5–0,9 нг/мл) в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами при сохраняющейся низкой фракции выброса [4, 5]. Результаты последних рандомизированных клинических исследований у детей с воспалительной кардиомиопатией продемонстрировали эффективность применения ивабрадина в случае сохранения выраженной тахикардии [27].

Антиаритмическая терапия. Основными патогенетическими звеньями развития аритмии у больных острым миокардитом являются электрическая нестабильность миокарда вследствие прямого

цитопатического эффекта, ишемия из-за вовлечения коронарных сосудов, дисфункция межклеточного взаимодействия, нарушение метаболизма кальция и вовлечение проводящей системы в воспалительный процесс. Специальные исследования по эффективности антиаритмической терапии при миокардитах отсутствуют. В связи с этим лечение проводится в соответствии рекомендациям по лечению нарушений ритма сердца. Препаратом выбора признан амиодарон. Необходимо избегать назначения антиаритмических препаратов IA и IC класса, IV класса и бета-адреноблокаторов, учитывая их отрицательное действие на сократительную функцию миокарда [18].

Противовирусная терапия — важное этиопатогенетическое звено в лечении миокардита. Вместе с тем отсутствуют исследования о влиянии противовирусной терапии на «жесткие конечные точки» при лечении острых миокардитов. Существуют лишь мнения экспертов по показаниям к противовирусной терапии. Следует подчеркнуть необходимость раннего применения противовирусной терапии, так как она эффективна в большей степени на начальных стадиях развития миокардита. При документированной вирусной этиологии генерализованного инфекционного процесса, на фоне которого подозревается поражение миокарда (в отсутствие данных биопсии миокарда), при вирусе простого герпеса 1-го и 2-го типов можно применить ацикловир у доношенных новорожденных в изотоническом растворе хлорида натрия в дозе 60 мг/кг/сут, разделенный на 3 равных введения через каждые 8 ч; в возрасте 3 мес — 12 лет в дозе 25–40 мг/кг/сут; 12–18 лет — 15–30 мг/кг/сут в 3 введения; курсом 2–3 нед. Препарат вводят под контролем клиренса креатинина, содержания мочевины и трансаминаз в крови, клинического анализа крови. Для профилактики повреждения почек необходимо обеспечить адекватную гидратацию, оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течение 1 ч [28]. При цитомегаловирусной этиологии рекомендован ганцикловир 5–6 мг/кг внутривенно медленно в течение 1 ч каждые 12 ч 2 раза в сутки, продолжительность индукционного курса составляет 14–21 день, затем по возможности переходят на прием валганцикловира внутрь 16 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки курсом от 6 нед до 6 мес в зависимости от тяжести заболевания и развития побочных эффектов с контролем гемограммы (еженедельно первые 6 нед лечения, затем на 8-й неделе и ежемесячно в течение курса терапии) и контролем уровня трансаминаз ежемесячно [29]. Для лечения миокардита, возникшего на фоне инфекции герпеса 6А типа, возможно назначение ганцикловира (1000 мг 1 раз в сутки) в течение 7 дней, затем валганцикловир 900 мг 1 раз в сутки на протяжении 6 мес. Следует учитывать возможные побочные реакции функции почек и печени на фоне противовирусной терапии, в связи с чем необходим лабораторный контроль

(креатинин, печеночные ферменты, уровень гемоглобина и нейтрофилов) [28, 29].

Большие сложности представляет лечение воспалительной кардиомиопатии при сохраняющейся персистенции вируса. Эффективность применения интерферона-бета-1b для лечения вирусологического хронического миокардита продемонстрирована в рандомизированном исследовании BICC (Betaferon in chronic viral cardiomyopathy). Так, выявлены элиминация вируса, улучшение клинического статуса, снижение функционального класса сердечной недостаточности при применении интерферона-бета для лечения энтеровирусных и аденовирусных миокардитов у взрослых пациентов [15, 30]. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с вирусологическим миокардитом на фоне применения интерферона-бета продемонстрировали и увеличение сократительной функции миокарда [30]. Получены данные об улучшении прогноза течения воспалительной кардиомиопатии у детей при применении интерферона на фоне парвовируса B19 и герпес-вируса [31]. Интерферон-бета назначается по 4 млн ЕД подкожно 1 раз в 2 дня в 1-ю неделю и по 8 млн ЕД подкожно 1 раз в 2 дня со 2-й недели до 6 мес. Необходим лабораторный контроль (креатинин, печеночные ферменты, уровень лейкоцитов и тромбоцитов, функция щитовидной железы, тропонин, креатинкиназа и ее фракция MB) [15].

Основной проблемой реальной клинической практики остается верификация данных о вирусном геноме в миокарде из-за низкой доступности и инвазивности эндомикардиальной биопсии. Следует подчеркнуть, что, к сожалению, выявление генома вируса в периферической крови не коррелирует с персистенцией вируса в миокарде. Совместное ведение пациентов кардиологами и инфекционистами важно для оптимизации лечения при вирусных инфекциях.

Иммуносупрессивная терапия. Наибольшие дискуссии вызывает применение глюкокортикоидов для лечения миокардитов. В ряде исследований продемонстрирована эффективность преднизолона в лечении воспалительной кардиомиопатии для увеличения фракции выброса и толерантности к физической нагрузке [32]. Однако более длительное наблюдение за пациентами с применением данных эндомикардиальной биопсии достоверных различий в основной группе и группе плацебо не выявило [33]. Данные иммуногистологического исследования с определением вирусного генома в миокарде позволили доказать, что эффективность иммуносупрессивной терапии характерна в большинстве случаев у пациентов с вирус-негативным миокардитом и аутоиммунным воспалением. Положительный эффект был получен у 90% пациентов без персистенции вируса в миокарде и лишь у 15% пациентов с положительным геномом вируса в миокарде [34]. В ходе крупного рандомизи-

рованного плацебо-контролируемого исследования TIMIC (Immunosuppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) с использованием данных эндомикардиальной биопсии установлена эффективность иммуносупрессии только для лечения вируснегативных форм миокардита. Было отмечено, что назначение глюкокортикоидов увеличивает фракцию выброса, снижает функциональный класс сердечной недостаточности, а также увеличивает продолжительность жизни и позволяет отсрочить трансплантацию сердца [34]. В более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ESETCID (European Study on the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease) установлено, что назначение преднизолона в комбинации с азатиоприном способствует увеличению фракции выброса и снижению частоты развития тяжелых осложнений только в случае вируснегативного миокардита [35]. В настоящее время согласно рекомендациям по лечению миокардита у взрослых пациентов использование иммуносупрессивной терапии при доказанном вируснегативном миокардите относится к показаниям Па класса [15].

В педиатрической практике выполнен целый ряд небольших исследований, оценивающих эффективность применения преднизолона для лечения миокардитов. К сожалению, как правило, это неконтролируемые, нерандомизированные исследования, в большинстве случаев без гистологического подтверждения наличия/отсутствия вирусов в миокарде. Установлена безопасность применения преднизолона для лечения миокардитов у детей. Вместе с тем данные метаанализа этих исследований показали, что назначение преднизолона не рекомендуется для повседневного применения в педиатрической практике [36]. Необходим поиск дополнительных доказательств для обоснованности применения преднизолона в лечении миокардита у детей. Оценка эффективности использования преднизолона требует проведения многоцентровых исследований с использованием данных эндомикардиальной биопсии для оценки влияния персистенции вируса на эффективность терапии. Следует помнить, что при сохраняющейся персистенции вируса в миокарде возможно усиление репликации вируса, а это способствует эскалации повреждения миокарда и ухудшению прогноза. В настоящее время иммуносупрессивная терапия рекомендована только при вируснегативном миокардите у детей [37, 38].

Вместе с тем иммуносупрессивная терапия независимо от наличия персистенции вируса в миокарде необходима для лечения гигантоклеточного миокардита, что способствует заметному улучшению прогноза. Стартовая доза метилпреднизолона составляет 1 мг/кг/сут в течение 4 нед, затем назначается поддерживающая доза — 5–10 мг в течение 6 мес [16]. Еще одной формой миокардита, при которой тре-

буется назначение иммуносупрессивной терапии, является эозинофильный миокардит, который развивается на фоне реакции гиперчувствительности, ассоциируется с эозинофильным гранулематозом и полиангиитом. Эта форма миокардита чаще возникает в возрасте 30–40 лет и лишь в 10% случаев в детском возрасте [39]. Уровень эозинофилов обычно более 15 тыс. в 1 мм³, заболевание часто ассоциируется со сложными угрожающими жизни нарушениями ритма сердца, прогрессирующей сердечной недостаточностью, высокой летальностью. В случае эозинофильного миокардита необходимо исключение паразитарной инвазии, при которой требуется специфическая терапия. Имеется высокий риск развития миелопролиферативных заболеваний, при которых также требуется специфическая терапия. Стартовая доза преднизолона 1 мг/кг сут в течение 4 нед, затем поддерживающая 5–10 мг в течение 6 мес [15, 39]. Иммуносупрессивная терапия может проводиться как в монорежиме, так и в комбинации с азатиоприном и/или циклоспорином. Иммуносупрессивная терапия также применяется для лечения миокардитов на фоне системных аутоиммунными заболеваниями [15].

Ранее в повседневной кардиологической практике для лечения миокардитов у детей часто использовались нестероидные противовоспалительные средства. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях на моделях острого вирусного миокардита у мышей установлено, что применение индометацина и других нестероидных противовоспалительных средств приводит к увеличению выраженности воспаления в миокарде и увеличению смертности животных. В связи с этим в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства не рекомендованы для лечения миокардита. Применение препаратов этой группы в минимально необходимых дозах можно рассматривать только при лечении больных с сопутствующим перикардитом, у которых отсутствуют нарушения функции левого желудочка [15].

Иммуномодулирующая терапия. В настоящее время иммуномодулирующая терапия становится важным направлением в лечении как острых миокардитов, так и воспалительной кардиомиопатии. Внутривенный иммуноглобулин, обладающий как антивирусным, так и иммуномодулирующими свойствами, признан основным препаратом для данного вида терапии. В проспективном плацебо-контролируемом исследовании IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) продемонстрирована эффективность внутривенного иммуноглобулина в лечении миокардита у взрослых для улучшения как систолической функции, так и отдаленного прогноза заболевания [40]. Доказана наибольшая эффективность применения внутривенного иммуноглобулина для лечения пациентов с молниеносными миокардитами, вызванными активной вирусной инфекцией [41]. Установлена эффектив-

ность цитомегаловирусного гипериммунного глобулина при лечении цитомегаловирусных миокардитов [41]. По данным регистра кардиомиопатий, использование иммуноглобулина позитивно действует и при аденовирусположительных миокардитах как на уменьшение воспаления, так и на эрадикацию вируса. В случаях парвовирусного (Parvovirus B19) миокардита применение внутривенного иммуноглобулина приводит к клинико-функциональному улучшению, однако персистенция вируса сохраняется; нельзя исключить, что это связано с дозозависимым эффектом [42]. Иммуномодулирующая терапия внутривенным иммуноглобулином широко применяется в лечении острого миокардита у детей, что приводит к улучшению систолической функции левого желудочка и повышению выживаемости в течение первого года после лечения [9, 16, 43]. Наиболее высокая эффективность применения внутривенного иммуноглобулина установлена при лечении гигантоклеточного миокардита [9, 40, 43]. Вместе с тем данные метаанализа данных по эффективности применения внутривенного иммуноглобулина для лечения миокардитов у детей противоречивы; в одних случаях продемонстрирована его эффективность, в других такого четкого результата не достигнуто [43, 44]. В связи с этим не следует применять внутривенный иммуноглобулин в повседневной практике. В рекомендациях по лечению сердечной недостаточности у детей показания к назначению иммуноглобулинов для лечения миокардитов отнесены к классу IIb [5]. Иммуноглобулин не дает клинически значимых побочных эффектов и может быть использован при миокардите, рефрактерном к традиционной терапии сердечной недостаточности, как при вирусных, так и при аутоиммунных формах, особенно при опосредованных антителами [4, 21, 42].

Профилактика внезапной сердечной смерти.

Как острый миокардит, так и воспалительная кардиомиопатия ассоциируются с высокой частотой внезапной сердечной смерти, в связи с этим крайне актуальна программа ее профилактики. Риск внезапной смерти у пациентов с острым миокардитом не всегда связан с тяжестью воспаления в миокарде и может сохраняться после разрешения острой фазы миокардита [5, 43]. В клинических исследованиях, проведенных у взрослых с воспалительной кардиомиопатией и угрожаемых жизни нарушениями ритма сердца, показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора увеличивает продолжительность жизни пациентов. Среди детей подобные рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились. Однако, по данным проспективного наблюдения за детьми с дилатационной кардиомиопатией, в том числе поствоспалительной и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором установлена высокая частота адекватных срабатываний — 52% [43]. Для улучшения стратификации

высокого риска внезапной сердечной смерти и совершенствования показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора следует учитывать генетические данные (наличие мутации в гене ламина А/С), наличие фиброза в миокарде, маркеров электрической нестабильности миокарда (микровольтная альтернация зубца Т) [9, 45]. Следует подчеркнуть, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора должна проводиться только после разрешения острой стадии процесса, при сохранении устойчивых желудочковых угрожающих жизни нарушений ритма сердца. Наличие персистирующих воспалительных инфильтратов и зон фиброза в области проводящих путей снижает эффективность имплантации кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения внезапной сердечной смерти [46]. Пациенты с гигантоклеточным миокардитом чаще имеют угрожающие жизни нарушения ритма и большую вероятность развития внезапной сердечной смерти, в связи с этим рекомендуется имплантировать кардиовертер-дефибриллятор в более ранние сроки на фоне агрессивной антиаритмической терапии [47]. Необходимо дальнейшее изучение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора на основании рандомизированных многоцентровых исследований. Имплантация устройств ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора не показана в острой стадии миокардита [9, 15].

Трансплантация сердца. Рефрактерность хронической сердечной недостаточности к стандартной комбинированной терапии, резкое снижение фракции выброса менее 20%, IV функциональный класс сердечной недостаточности служат показанием к трансплантации сердца. Вопрос о трансплантации сердца в остром периоде миокардита с подключенным оборудованием механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной мембранной оксигенации может быть рассмотрен после разрешения острой фазы миокардита [1, 9, 15]. Результаты трансплантации сердца при хроническом миокардите/воспалительной кардиомиопатии не отличаются в целом от таковых при других вариантах кардиомиопатий. По данным Pediatric Heart Transplant Study (PHTS), 10-летняя продолжительность жизни у детей с дилатационной кардиомиопатией после трансплантации достигает 70% (среди них пациенты с миокардитом составили 12%). Вместе с тем показано, что возраст трансплантации при миокардитах был старше, чем при других формах дилатационной кардиомиопатии (11,4 года против 3,6 года), дети с миокардитом чаще умирали от острого отторжения трансплантата (17% против 3%) [48].

В настоящее время в качестве перспективы дальнейшего патогенетического лечения миокардита рассматривается вопрос о применении таргетной терапии, направленной на коррекцию основных звеньев воспалительного процесса, а именно на высокий

уровень интерлейкинов, которые способствуют активизации воспалительного процесса, развитию отека миокарда, вызывают угрожающие жизни аритмии. В настоящее время у взрослых пациентов с миокардитом проводится двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование ARAMIS (Anakinra Versus Placebo for the Treatment of Acute Myocarditis). Одна группа пациентов на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности будет получать препарат анакинры, другая — плацебо в комбинации со стандартной терапией сердечной недостаточности. Анакинра — моноклональные антитела, которые блокируют интерлейкины-1-бета [49]. Конечными точками этого исследования будут общая смертность, смертность, ассоциированная с кардиальной патологией, функциональный класс сердечной недостаточности; кроме того, будут оцениваться динамика фракции выброса левого желудочка, уровень натрий-уретических пептидов.

Заключение

Стратегия лечения миокардитом на современном этапе претерпела значительные изменения. Вместе с тем получение достоверных данных об эффективности различных препаратов для лечения миокардитов осложнено недостаточной доказательной базой, что связано с минимальным количеством рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению миокардита в детском возрасте. Несомненно, что данные эндомиокардиальной биопсии являются золотым стандартом диагностики миокардита, но ее применение в силу высокой инвазивности ограничено в педиатрии. Необходимо

совершенствование неинвазивных критериев диагностики миокардитов у детей с учетом данных эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии. В настоящее время значительно улучшено лечение пациентов с нестабильной гемодинамикой, особенно при fulminantных миокардитах. Внедрение хирургических методов лечения декомпенсированной сердечной недостаточности с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации и искусственного левого желудочка значительно улучшает прогноз при остром fulminantном миокардите. Установлена эффективность применения иммуномодулирующей терапии с использованием внутривенных иммуноглобулинов для лечения вирусных миокардитов. Пересмотрены подходы к назначению иммуносупрессивной терапии. Глюкокортикостероиды показаны для лечения гигантоклеточного и эозинофильного миокардита, а также хронического вируснегативного миокардита. Необходимы дальнейшие исследования для выявления факторов и механизмов, которые могут вызвать/поддерживать или противодействовать/восстанавливать повреждение миокарда. Очень важно проведение проспективных многоцентровых рандомизированных исследований для получения новых данных об эффективности иммуномодулирующей, иммуносупрессивной противовирусной и таргетной терапии при миокардите у детей с использованием результатов эндомиокардиальной биопсии и/или магнитно-резонансной томографии. Целесообразно проведение многоцентровых рандомизированных исследований для оценки особенностей лечения сердечной недостаточности при миокардитах у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33): 2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
2. Pankuweit S., Maisch B. Etiology, diagnosis, management, and treatment of myocarditis. Position paper from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Herz* 2013; 38: 855–861. DOI: org/10.1007/s00059-013-3988-7
3. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(3): 169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
4. Kantor P.F., Loughheed J., Dancea A., McGillion M., Barbosa N., Chan C. et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol* 2013; 29(12): 1535–1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08
5. Kirk R., Dipchand A.I., Rosenthal D.N., Addonizio L., Burch M., Chrisant M., Dubin A. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002
6. Bejiq K., Retkoceri K., Maloku A., Mustafa A., Bejiqi H., Bejiqi R. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature /Open Access Macedonian. *J Med Scie* 2019; 7(1): 162–173. DOI: 10.3889/oamjms.2019.010
7. Suominen P., Mattila N., Nyblom O., Rautiainen P., Turanlahti M., Rahkonen O. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017; 8(1): 25–31. DOI: 10.1177/2150135116674466
8. Hetzer R., Potapov E.V., Stiller B., Weng Y., Hübner M., Lemmer J. et al. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 917–924. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.03.065
9. Canter C., Simpson P. Diagnosis and Therapy for Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation* 2014; 129: 115–128. DOI: 10.1161/Circulation.AHA.113.001372
10. Almond C.S., Morales D.L., Blackstone E.H., Turrentine M.W., Imamura M., Massicotte M.P. et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013; 127(16): 1702–1711. DOI: 10.1161/Circulation.AHA.112.000685d

11. Nahum E., Dagan O., Lev A., Shukrun G., Amir G., Frenkel G. et al. Favorable outcome of pediatric fulminant myocarditis supported by extracorporeal membranous oxygenation. *Pediatric Cardiol* 2010; 31(7): 1059–1063. DOI: 10.1007/s00246-010-9765-y PMID:20734191
12. Rajagopal S.K., Almond C.S., Laussen P.C., Rycus P.T., Wypij D., Thiagarajan R.R. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, young adults with acute myocarditis: a review of the extracorporeal life support organization registry. *Crit Care Med* 2010; 38: 382–387. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181bc8293 PMID:19789437
13. Wilmot I., Morales D.L., Price J.F., Rossano J.W., Kim J.J., Decker J.A. et al. Effectiveness of mechanical circulatory support in children with acute fulminant and persistent myocarditis. *J Card Fail* 2011; 17: 487–494. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.02.008
14. Ahmad T., Jackson K., Rao V.S., Tang W.H.W., Brisco-Bacik M.A., Chen H.H. et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury Circulation 2018; 137(19): 2016–2028. DOI: 10.1161/CirculationAHA.117.030112
15. Миокардиты. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества. РНМОТ. 2020: 108 [Myocarditis. Clinical recommendations of Russian Cardiological Society. RRSST 2020: 108 (in Russ.)]
16. Cooper L.T., Elamm C. Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment. *Herz* 2012; 37: 632–636. DOI: 10.1007/s00059-012-3658-1
17. Callan P.D., Baltabaeva A., Kamal M., Wong J., Lane R., Robertus J.L. et al. Acute fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis: early diagnosis and treatment *ESC Heart Fail* 2017; 4(4): 660–664 DOI: 10.1002/ehf2.12146
18. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
19. González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F., Datino T., Bravo L., Ruiz P. et al. Current Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathies and Channelopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 111. DOI: 10.2174/1574887110666150407104312
20. Ageno W., Turpie A.G. Clinical trials of deep vein thrombosis prophylaxis in medical patients. *Clin Cornerstone* 2005; 7(4): 16–22. DOI: 10.1016/s1098-3597(05)80099-7
21. Godsel L.M., Leon J.S., Engman D.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 723–735. DOI: 10.2174/1381612033455440
22. McNamara D.M., Starling R.C., Cooper L.T., Boehmer J.P., Mather P.J., Janosko K.M. et al. Investigators. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(11): 1112–1118. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.033
23. Seko Y. Effect of the angiotensin II receptor blocker olmesartan on the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(3): 379–386. DOI: 10.1042/CS20050299
24. Yuan Z., Shioji K., Kihara Y., Takenaka H., Onozawa Y., Kishimoto C. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ* 2004; 286(1): H83–90. DOI: 10.1152/ajpheart.00536.2003
25. Xiao J., Shimada M., Liu W., Hu D., Matsumori A. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 349–353. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp023. Epub 2009 Feb 12
26. Matsumori A., Igata H., Ono K., Iwasaki A., Miyamoto T., Nishio R., Sasayama S. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J* 1999; 63: 934–940. DOI: 10.1253/jcj.63.934
27. Bonnet D., Berger F., Jokinen E., Kantor P.F., Daubeney P. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1262–1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725
28. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol* 2014; 41(4): 945–955. DOI: 10.1016/j.clp.2014.08.012
29. Lim Y., Lyall H. Congenital cytomegalovirus — who, when, what—with and why to treat? *J Infect* 2017; 74(1): S89–S94. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4
30. Dominguez F., Kühl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschöpe C. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy *Rev Esp Cardiol* 2016; 69(2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015
31. 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
32. Wojnicz R., Nowalany-Koziołaska E., Wojciechowska C., Glanowska G., Wilczewski P., Niklewski T. et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. Two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39–45 DOI: 10.1161/01.cir.104.1.39
33. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., Rose N.R., McManus B.M., Billingham M.E., Moon T.E. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269–275 DOI: 10.1056/NEJM199508033330501
34. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TITIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30(16): 1995–2002. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp249
35. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 48. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00048
36. Camargo P.R., Okay T.S., Yamamoto L., Del Negro G.M., Lopes A.A. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol* 2011; 148(2): 204–208. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009
37. Hia C.P., Yip W.C., Tai B.C., Queket S.C. Immunosuppressive therapy in acute myocarditis: an 18-year systematic review. *Arch Dis Child* 2004; 89: 580–584. DOI: 10.1136/adc.2003.034686
38. Burch M. Immune suppressive treatment in pediatric myocarditis: still awaiting the evidence *Heart* 2004; 90: 1103–1104. DOI: 10.1136/hrt.2004.034082
39. Baandrup U. Eosinophilic myocarditis. *Herz* 2012; 37: 849–852. DOI: 10.1007/s00059-012-3701-2
40. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C., Dec G.W., Loh E., Torre-Amione G. et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254–2259. DOI: 10.1161/01.cir.103.18.2254
41. Maisch B.P., Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy Focus on i. v. immunoglobulins *Herz* 2018; 43: 423–430 DOI: 10.1007/s00059-018-4719
42. Dennert R., Velthuis S., Schalla S., Eurlings L., van Suylen R.J., van Paassen P. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 2010; 15(2): 193–201. DOI: 10.3851/IMP1516

43. Huang X., Sun Y., Su G., Li Y., Shuai X. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults *Int Heart J* 2019; 60(2): 359–365. DOI: 10.1536/ihj.18–299
44. Teele S.A., Allan C.K., Laussen P.C., Newburger J.W., Gauvreau K., Thiagarajan R.R. Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr* 2011; 158(4): 638–643. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.10.015
45. González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F., Datino T., Bravo L., Ruiz P. et al. Current Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathies and Channelopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 111. DOI: 10.2174/1574887110666150407104312
46. Halliday B.P., Cleland J.G., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation* 2017; 136(2): 215–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027
47. Kandolin R., Lehtonen J., Salmenkivi K., Räisänen-Sokolowski A., Lommi J., Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2012; 6(1): 15–22. DOI: 10.1161/CIRC HEART FAILURE.112.969261
48. Pietra B.A., Kantor P.F., Bartlett H.L., Chin C., Canter C.E., Larsen R.L. et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 1079–1086. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011999
49. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03018834>. Ссылка активна на 17.12.2021.

Поступила: 14.01.22

Received on: 2022.01.14

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.

Место кисломолочных продуктов в структуре флекситарианской диеты

А.И. Хавкин^{1,2}, А.Н. Завьялова³, В.П. Новикова³

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Place of fermented milk products in a flexitarian diet structure

A.I. Khavkin^{1,2}, A.N. Zavyalova³, V.P. Novikova³

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

²Belgorod National Research University, Belgorod, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Изменения традиционного уклада жизни, обусловленного социально-экономическими процессами, влияют и на устойчивые стереотипы питания. В полной мере это относится к флекситарианству. Термин «флекситаризм» включен в Оксфордский словарь английского языка в 2014 г. и обозначает направление в диетологии как гибкое вегетарианство, т.е. редкое употребление мяса или рыбы на фоне растительной диеты. Многие не задумываются, что в настоящее время придерживаются именно флекситарианской диеты. На самом деле признаки флекситарианства мы находим еще в традиционной диетологии, когда ограничивали белковую составляющую в основном за счет животных белков при подагре и хронической болезни почек. В статье отражено положительное влияние флекситарианской диеты на здоровье и микрофлору кишечника. Формирование микрофлоры кишечника под влиянием растительных и кисломолочных продуктов происходит правильно. Возможной альтернативой красному мясу могут стать ферментированные молочные продукты, богатые минералами, незаменимыми аминокислотами и эссенциальными нутриентами за счет молочнокислого брожения и продукции эссенциальных компонентов пищи микрофлорой кишки.

Ключевые слова: дети, флекситарианство, микрофлора кишки, кисломолочные продукты.

Для цитирования: Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Место кисломолочных продуктов в структуре флекситарианской диеты. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-39-46

Changes in the traditional way of life, conditioned by socio-economic processes, affect persistent nutritional stereotypes among other aspects. This fully applies to flexitarianism. The term «Flexitarianism» was added to the Oxford English Dictionary in 2014 and denotes a direction in dietetics as flexible vegetarianism, i.e., rare consumption of meat or fish against the background of a plant-based diet. Many do not realize that they are currently following the Flexitarian diet. Its origins are known even in traditional dietetics where the protein component is limited mainly in respect to animal proteins for gout and chronic kidney disease. The article reflects the positive impact of the Flexitarian diet on gut health and microflora. The formation of intestinal microflora under the influence of plant and fermented milk products is optimal. A possible alternative to red meat can be fermented dairy products rich in minerals, essential amino acids, and essential nutrients due to lactic acid fermentation and the production of essential food components by the intestinal microflora.

Key words: children, flexitarianism, intestinal microflora, fermented milk products

For citation: Khavkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P. Place of fermented milk products in a flexitarian diet structure. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 39–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-39-46

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. Белгородского государственного исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-7308-7280

e-mail: gastropedclin@gmail.com

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Завьялова Анна Никитична — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доц. кафедры общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9532-9698

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

ORCID: 0000-0002-0992-1709

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Одна из характерных особенностей современного стремительно глобализирующегося общества состоит в утрате многовековых традиций, в том числе в питании. Исчезают не только стереотипы совместного приготовления пищи, семейных обедов и ужинов, которые подменяются заказом готовых блюд или продукцией фаст-фуда [1–3]. Еще десятилетие назад модно было придерживаться средиземноморской диеты, исследователи изучали и пропагандировали ее как средство сбережения здоровья, профилактики сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических заболеваний [4, 5]. В настоящее время вегетарианство все чаще становится образом жизни [6, 7]. Одновременно активно изучается негативный аспект исключения белков и жиров животного происхож-

дения из рациона и сопутствующие этому процессу прогрессивно развивающиеся дефициты макро- и микроэлементов, витаминов и эссенциальных компонентов пищи [8–16].

Согласно современным канонам нутрициологии и диетологии устойчивые системы питания — это рационы с низким воздействием на окружающую среду, которые способствуют продовольственной безопасности и безопасности питания, здоровой жизни для нынешнего и будущих поколений. Они обеспечивают защиту биоразнообразия и экосистем, приемлемы с культурной точки зрения, доступны, экономически справедливы и недороги. Другими словами, адекватное питание — безопасное и здоровое питание, при оптимизации природных и человеческих ресурсов [17]. На смену веганству, вегетарианству, средиземноморской диете пришло флекситарианство, или гибкий план питания, не исключающий полностью продукты животного происхождения, а умело сочетающий их с растительными [18–20].

Нами проанализированы фактические данные, касающиеся флекситарианской диеты и здоровья. Флекситарианская диета впервые описана бакалавром в области пищевых наук диетологом Доной Джексон Блатнер. Первые публикации о гибкой системе питания — флекситарианстве как способе сохранения и преумножения здоровья — написаны ею. Впервые рационы полувегетарианской диеты с уделением особого внимания фруктам, овощам, бобовым и цельным зернам и умеренным употреблением продуктов животного происхождения разработаны Д.Дж. Блатнер [21].

Термин «флекситаризм» добавлен в Оксфордский словарь английского языка в 2014 г. и обозначает направление в диетологии как гибкое вегетарианство, т.е. редкое употребление мяса или рыбы на фоне растительной диеты [22, 23]. При этом, как и в случае с вегетарианством, под направлением подведена научная и социально-экологическая база. Гибкое вегетарианство служит профилактикой таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, в то же время обеспечивает организм рядом незаменимых нутриентов, отсутствующих в рационе веганов [23, 24]. В классической диетологии давно используются и имеют научное подтверждение диеты с ограничением мясных блюд: при подагре, хронической болезни почек в развернутых стадиях, фенилкетонурии и других нарушениях метаболизма отдельных аминокислот [25–29]. Экологическая направленность флекситарианской диеты поддерживается партией «зеленых» как элемент сохранения планеты от негативного воздействия парниковых газов, выделяемых животноводческими фермами, и загрязнения водных ресурсов мясоперерабатывающими производствами [24, 30]. Таким обра-

зом, флекситарианство постепенно занимает свою нишу в устойчивых системах питания.

В настоящее время распространено три варианта флекситарианской диеты:

- климатарская — ограничение употребления говядины и баранины (т.е. красного мяса);
- one step for animals — исключение куриного мяса;
- reducetarian — сокращение употребления всего мяса [20].

Нередко большинство людей даже не знают, что придерживаются флекситарианства — гибкой системы питания, основанной на растительных продуктах питания, которые составляют 2/3 рациона, а 1/3 обеспечивается за счет продуктов животного происхождения. Белковую составляющую флекситарианцы обеспечивают за счет круп и бобовых, а также молочных продуктов и яиц; 2–3 раза в неделю в рацион включается белое мясо птицы или рыбы. Красное мясо, особенно обработанное, флекситарианцы стараются исключить ввиду негативного влияния на здоровье [31].

При умеренном употреблении мясо и субпродукты играют важную роль в поддержании здоровья благодаря полноценным белкам, биодоступному железу, цинку, селену и витамину B₁₂. Флекситарианская диета обладает преимуществами благодаря высокому содержанию клетчатки. Сформировалась доказательная база, свидетельствующая о пользе этой диеты для поддержания массы тела, улучшения обмена веществ, нормализации артериального давления, контроля над хроническим воспалением низкой интенсивности и снижения риска развития сахарного диабета 2-го типа. Отмечена тенденция, что женщины чаще становятся приверженцами флекситарианства, в то время как мужчины обычно чрезмерно употребляют мясо [32].

К сожалению, исследователей в меньшей степени интересует влияние пролонгированной флекситарианской диеты. При использовании веганских диет доказаны низкое среднесуточное поступление энергии, дефицит железа, высокий риск анемии. Кроме того, веганские и вегетарианские диеты приводят к снижению уровней эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты [32].

Исследование, проведенное NatCen British Social Attitudes еще в 2016 г., показало, что 29% жителей Великобритании сократили употребление мяса за последние 12 мес [33]. Опрос респондентов в возрасте от 65 до 79 лет показал, что 39% из них сократили употребление красного мяса по сравнению с 19% людей в возрасте от 18 до 24 лет. Почти 58% указали на основные причины ограничительного рациона: здоровье, экономия денег, забота о благополучии животных и безопасность пищевых продуктов [33]. В исследовании мотиваций перехода к флекситарианству молодых людей 18–35 лет выявлено несколько причин: нежелание готовить

пищу, эксперимент ради признания в обществе, забота о здоровье, высокая цена на мясо, экологическая составляющая. Полученные результаты имеют несколько последствий для социального маркетинга и общественного здравоохранения. Особенно это касается рассмотрения флекситарианства как гибкого подхода к рациону с преобладанием растительных продуктов, сопровождающегося положительными эмоциями (например, гордостью, связанной с сокращением употребления мяса). Триггерами в формировании мотивации сокращения употребления животного белка и перехода на гибкое вегетарианство являются документальные фильмы и социальные сети [34, 35].

В исследовании флекситарианского флипа — перехода от мясоцентричной к растительно-ориентированной диете — показано, что люди имеют разные предпочтения в отношении вкуса, который они предпочитают в смешанных блюдах (например, некоторые потребители предпочитают соленый, а некоторые острый). Поэтому если диетолог сможет предложить рецепты, которые удовлетворят предпочтения потребителя в еде и вкусе, тот с большей вероятностью будет придерживаться соответствующей диеты [36]. По сравнению со всеядными индивидуумами (72,9% выборки из 2055 человек) сторонники флекситарианства (6,3%) употребляли меньше красного мяса, больше овощей и бобовых, были в большей степени согласны с воздействием мясной промышленности на окружающую среду [37]. По сравнению с профлекситарианцами (18,2%) флекситарианцы (6,3%) употребляли меньше красного мяса и/или обработанного мяса и чаще соглашались с воздействием красного мяса на здоровье. Наконец, по сравнению с флекситарианцами вегетарианцы (2,5%) употребляли гораздо больше бобовых, орехов и семян и были в большей степени привержены проблемам сохранения экологии и благополучия животных. При этом эконостроенность была наиболее важным предиктором. Поэтому диетический тип, связанный с количеством употребления мяса, может быть прогностическим по самопровозглашенному отношению и убеждению относительно источника белка [37].

Влияние низкобелковой диеты на микробиом человека описано в ряде исследований. Интересен опыт исследования пациентов с далеко зашедшими стадиями хронической болезни почек, нуждающимися в ограничении мяса в рационе. Метаанализы данных о состоянии кишечной микробиоты при низкобелковой диете показали высокие титры *Lactobacillaceae* (meta- $p=0,010$), *Bacteroidaceae* (meta- $p=0,048$) и *Streptococcus anginosus* (meta- $p<0,001$), но выявили уменьшение концентрации *Bacteroides eggerthii* ($p=0,017$) и *Roseburia faecis* (meta- $p=0,019$) по сравнению с таковыми у пациентов, придерживающихся нормальной белко-

вой диеты [38]. Существенных различий по функции почек (скорость клубочковой фильтрации, азот мочевины в крови), связанных с изменением микробиоты, между группами не обнаружено, как и другие клинические (натрий, калий, фосфат, альбумин, глюкоза натощак, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок и гемоглобин) и антропометрические оценки (индекс массы тела, систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление). Этот систематический обзор и метаанализ показали, что влияние малобелковой диеты на микробиоту отразилось преимущественно на уровне семейств и видов и минимально на микробном разнообразии. В отсутствие глобальных сдвигов композиции микробиоты изменения на уровне вида представляются недостаточными для изменения метаболических эффектов или клинических последствий [38].

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 40 добровольцев, из которых 20 заменили несколько мясосодержащих блюд в неделю блюдами на растительной основе, сравнили изменения в микробиоте кишечника [39]. Исследование проводилось в течение 4 нед. Участникам флекситарианской, или основной группы, заменили 5 приемов пищи в неделю, содержащих продукты животного происхождения, блюдами, содержащими фарши на растительной основе: фрикадельки, колбасы, сосиски и гамбургеры. Образцы кала испытуемых обеих групп подвергали секвенированию 16S рРНК, необработанные данные были проанализированы с использованием инновационных биоинформационных методов. Увеличение потенциала метаболизма бутиратов — главным образом в 4-аминобутират/сукцинат и глутарат — и в сочетанном избытии бутиратпродуцирующих таксонов выявлены в группе флекситарианцев по сравнению с группой контроля. Отмечено снижение содержания бактерий типа *Tenericutes* у флекситарианцев и увеличение этого типа в контрольной группе.

Одна из самых больших проблем в определении «здорового кишечника» заключается в том, что почти 85% дисперсии в микробиоме человека все еще не учтены, что подтверждается результатами общепопуляционных исследований. Однако относительное обилие микробов, способных ферментировать пищевые волокна для получения короткоцепочечных жирных кислот, остается одним из неоспоримых критериев для такого определения. Из основных короткоцепочечных жирных кислот — ацетата, пропионата и бутирата — бутират особенно важен по той причине, что служит основным источником энергии для колоноцитов. Он может активировать глюконеогенез в кишечнике, оказывая благотворное влияние на энергетический гомеостаз макроорганизма. Снижение

уровня бутирата способствует развитию сахарного диабета 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и системного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника. Только в группе флекситарианцев при анализе микробиоты исследователи выявили тенденции в балансах таксонов *Lachnospira*/*Faecalibacterium* и *Ruminococcaceae*/*Oscillospira*. Представители родов в семействах *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* известны как производители бутиратов, что характерно для здоровых людей. Микробы рода *Oscillospira*/*Flavonifractor plautii* в большей степени распространены у людей, которые придерживаются рационов, изобилующих разнообразными источниками клетчатки и полифенолов. Виды *Faecalibacterium*, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, доминируют как в средиземноморском, так и вегетарианском рационах. Наблюдаемые изменения в композициях бутиратпродуцирующих бактерий такие же, как в «здоровом кишечнике», и рассматриваются авторами как подтверждение гипотезы о том, что не все мясозаменители промышленного приготовления на растительной основе обязательно ультраобработаны и повреждают микробиом кишечника человека. Отмечены небольшие изменения как в альфа-, так и в бета-разнообразии в обеих группах. В исследовании образцов кала методом секвенирования 16S рРНК от 248 добровольцев после краткосрочного диетологического вмешательства с высоким содержанием клетчатки наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение альфа-разнообразия [39, 40].

Таким образом, случайная замена мяса животных продуктами на растительной основе, наблюдаемая в флекситарианских диетических моделях, может способствовать положительным изменениям в кишечном микробиоме. Исследования также показывают, что флекситарианцев, как вегетарианцев и веганов, больше привлекают продукты на растительной основе, которые имитируют обработанные мясные продукты, такие как гамбургеры, фрикадельки или колбасы, чем те, которые имитируют необработанные мясные продукты, например стейк. Анализ диетических моделей потребителей растительных продуктов также показал, что полуфабрикаты и закуски очень привлекательны для этого сообщества. При этом не все заменители мяса являются качественными и соответствуют определенным заданным свойствам. Однако некоторые мясозамещающие продукты содержат пальмовое масло и/или генетически модифицированные ингредиенты. Некоторые заменители мяса могут быть классифицированы как ультраобработанные из-за их высокого содержания жира или натрия, содержать консерванты, подсластители и т.д. [39]. Таким образом, употребляемая

растительная пища влияет на состав микробиома кишечника [40, 41].

Как было отмечено ранее, диета служит основным фактором изменения разнообразия кишечного микробиома в краткосрочной и долгосрочной перспективе. В бактериальном составе кишечника существуют 3 основных энтеротипа: *Bacteroides*, *Ruminococcus* и *Prevotella*. Диета с высоким содержанием животного белка увеличивает содержание *Bacteroides* spp., *Alistipes* spp. и *Bilophila* spp. и уменьшает *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. и *E. Rectale*, меняя бактериальное разнообразие микробиома. Традиционная «западная диета» с высоким содержанием жира, высоким содержанием сахара, низким содержанием клетчатки приводит к увеличению содержания *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Mollicutes*, *Bacteroides* spp., *Alistipes* spp. и *Bilophila* spp., *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Klebsiella* и *Shigella* при одновременном уменьшении *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp., *E. Rectale*, *Bacillus bifidus* и *Enterococcus*, что приводит к снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот. Кроме того, «западная диета» способствует увеличению в сыворотке крови уровня липополисахаридов, триметиламин-N-оксида и воспалительных цитокинов. Соблюдение растительной диеты, богатой цельными зёрнами, фруктами и овощами, оказывало обратное влияние на бактериальный состав: уменьшает количество условно-патогенных бактерий, что приводит к снижению уровня липополисахаридов, триметиламин-N-оксида и воспалительных цитокинов, увеличило синтез короткоцепочечных жирных кислот [42]. Высокие уровни видов *Prevotella* связаны с преобладанием растительной пищи в рационе. Исследование, проведенное у детей из Буркина-Фасо и Италии, проанализировало влияние диеты на бактериальный состав микрофлоры кишечника. Европейские дети получали диету с низким содержанием клетчатки, в то время как рацион детей Буркина-Фасо был богат клетчаткой и резистентным крахмалом. Было обнаружено, что у детей Буркина-Фасо микробиом был обогащен *Bacteroidetes*, родами *Prevotella* и *Xylanibacter*, в то время как были истощены *Firmicutes*. Африканские дети также имели значительно больший уровень короткоцепочечных жирных кислот по сравнению с европейскими детьми [42]. Средиземноморская диета с высоким содержанием клетчатки, омега-3 жирных кислот, низким содержанием животного белка и насыщенными жирами повышает уровень короткоцепочечных жирных кислот, *Prevotella* и переваривающих клетчатку *Firmicutes*. Соотношение *Prevotella*/*Bacteroides* было выше у тех, кто придерживался средиземноморской диеты. Приверженность средиземноморской диете коррелирует с более низким количеством кишечной палочки, более высоким

соотношением *Bifidobacteria*, *E. coli*, повышенным уровнем *Candida albicans* и большим количеством ацетата короткоцепочечных жирных кислот [42].

Решением вопроса нормализации кишечного микробиома и минерально-витаминной обеспеченности флекситарианцев будет включение в рацион кисломолочных или ферментированных продуктов. Кефир — это кисломолочный напиток с кислым вкусом и кремообразной консистенцией, образующийся путем бактериального брожения зерен кефира. Термин «кефир» происходит от слова «kef», что означает «приятный вкус» на турецком языке. Кефирные зерна служат естественной закваской для кефира и восстанавливаются после процесса ферментации. Зерна содержат смесь микроорганизмов (бактерий и дрожжей), которые сосуществуют и взаимодействуют с образованием уникального ферментированного молочного продукта. Кефир готовят из сырого коровьего, верблюжьего, козьего, овечьего или буйволиного молока с помощью микробной ферментации (инокуляция молока кефирными зернами). Таким образом, кефир содержит различные бактерии и дрожжи, которые влияют на его химические и сенсорные характеристики. Несколько продуктов метаболизма образуются во время производства кефира и объясняют его особый вкус и аромат: молочная кислота, этанол, углекислый газ и ароматические соединения, такие как ацетон и ацетальдегид. Кефир предложен в качестве одного из факторов, связанных с длительной продолжительностью жизни жителей Кавказа, благодаря его многочисленным преимуществам для здоровья, таким как антистрессовые свойства, иммуномодуляция, снижение уровня холестерина, умеренная антиаллергенность, противоастматические, антимикробные, противораковые свойства, и его полезного воздействия на желудочно-кишечный тракт. Такая польза для здоровья объясняется белковым, витаминным, липидным, минеральным, аминокислотным и микроэлементным составом кефира. Кроме того, процесс ферментации обогащает продукт витаминами B₁, B₁₂, K, фолиевой кислотой, кальцием и отдельными лимитированными в растительных продуктах аминокислотами. В процессе хранения микробиологические, физико-химические и сенсорные характеристики кефира могут в дальнейшем претерпевать изменения, некоторые из которых улучшают срок его хранения. Кефир богат аминокислотами серином, треонином, аланином, лизином, валином, изолейцином, метионином, фенилаланином и триптофаном, которые необходимы для центральной нервной системы. Кефир также содержит частично переваренные белки (например, казеины), которые помогают в его переваривании и усвоении организмом. Незаменимые аминокислоты регулируют белковый, глюкозный и липидный обмен и оказывают

положительное влияние на регуляцию массы тела, поддержание иммунного ответа и энергетического баланса. Кефир богат макроэлементами: кальцием, магнием, калием и натрием; содержит микроэлементы: железо, цинк и медь, которые имеют особую ценность в клеточном метаболизме и кроветворении [43]. Таким образом, при исключении красного мяса, основным источником незаменимых аминокислот и эссенциальных нутриентов становятся кисломолочные продукты.

Значительное гипохолестеринемическое действие доказано на лабораторных животных в отношении изолятов *Lactobacillus* из кефирных зерен и *Lactobacillus plantarum* в течение 4 недель, получавших обогащенную холестериновую диету [44]. Кормление гиперхолестеринемических крыс *Lactobacillus plantarum* (Lp27) из тибетских кефирных зерен в дозе 10⁹ КОЕ/сутки в течение 4 недель, приводило к снижению уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, не влияя на липопротеиды высокой плотности. Механизм этого снижения холестерина из-за потребления кефира был опосредован через понижающую регуляцию экспрессии Niemann-Pick C1-Like 1 [45–47]. Кроме того, пептиды, полученные в результате микробной ферментации молочного белка, показывают преимущества многих ферментированных молочных продуктов для здоровья. Этим и объясняется эффективность от использования специальных функциональных кисломолочных продуктов для лечения ожирения [48–54]. В эксперименте был обнаружен повышенный уровень кишечного IgA после введения в рацион продукта, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis*, а также инулин и олигофруктозу в качестве пребиотиков. В этом исследовании дети раннего возраста (8–18 мес) после курса антибактериальной терапии получали кисломолочный продукт детского питания по 200 мл 1 раз в сутки в течение 3 мес [49, 51]. Анализ полученных данных показал, что у всех детей увеличилась концентрация sIgA и лизоцима на фоне диетотерапии: при использовании йогурта она достигла высоких значений. Сопоставимые результаты получены и при введении в рацион биолакта «ФрутоНяня», содержащего инулин, *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus acidophilus*. Применение диеты, обедненной ферментированными продуктами, вызывало значительное снижение содержания лактобактерий и короткоцепочечных жирных кислот в кале [55, 56].

Заключение

Гибкое вегетарианство, или флекситарианство, наносит меньший вред здоровью, чем его более строгие варианты. Включение кисломолочных продуктов в ежедневный рацион детей способствует сохранению и поддержанию здоровья.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батурин А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий. Вопросы питания 2020; 89(4): 60–70. [Baturin A.K., Martinchik A.N., Kambarov A.O. The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20th and 21st centuries. Voprosy pitaniya 2020; 89(4): 60–70. (in Russ.)] DOI: 10.24411/0042–8833–2020–10042
2. Мартинчик А.Н., Михайлов Н.А., Кешабянц Э.Э., Кудрявцева К.В. Оценка информативности и достоверности индекса здорового питания для характеристики структуры питания и пищевого поведения. Вопросы питания 2021; 90(5): 77–86. [Martinchik A.N., Mikhailov N.A., Keshabyants E.E., Kudryavtseva K.V. The study of the informativeness and reliability of the healthy eating index for assessing of dietary peculiarity and eating behavior of Russian population. Voprosy pitaniya 2021; 90(5): 77–86. (in Russ.)] DOI: 10.33029/0042–8833–2021–90–5–77–86
3. Erhardt J., Olsen A. Meat Reduction in 5 to 8 Years Old Children-A Survey to Investigate the Role of Parental Meat Attachment. Foods 2021; 10(8): 1756. DOI: 10.3390/foods10081756
4. Davis C., Bryan J., Hodgson J., Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. Nutrients 2015; 7(11): 9139–9153. DOI: 10.3390/nu7115459.PMID: 26556369
5. Dernini S., Berry E.M., Serra-Majem L., La Vecchia C., Capone R., Medina F.X. et al. Med Diet 4.0: The Mediterranean diet with four sustainable benefits. Public Health Nutr 2017; 20(7): 1322–1330. DOI: 10.1017/S1368980016003177
6. Rosenfeld D.L. The psychology of vegetarianism: Recent advances and future directions. Appetite 2018; 131:125–138. DOI: 10.1016/j.appet.2018.09.011
7. Rosenfeld D.L., Burrow A.L. Vegetarian on purpose: Understanding the motivations of plant-based dieters. Appetite 2017; 116: 456–463. DOI: 10.1016/j.appet.2017.05.039
8. Скрипченко Н.В., Федорова Л.А., Скрипченко Е.Ю., Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е. Питание и развитие мозга: вклад в будущее или упущенные возможности? Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 3: 134–142. [Skripchenko N.V., Fedorova L.A., Skripchenko E.Yu., Makarova E.G., Klepikova T.V., Ukraincev S.E. Nutrition and Brain Development: Investing in the Future or Missed Opportunity? Pediatrics. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 3: 134–142. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X–2020–99–3–134–142
9. Medawar E., Huhn S., Villringer A., Witte A.V. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. Transl Psychiatry 2019; 9: 226. Published online. DOI: 10.1038/s41398–019–0552–0
10. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Коденцова В.М. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 4: 221–228. [Yasakov D.S., Makarova S.G., Kodentsova V.M. Nutritional status and health of vegetarians: what is known from recent scientific research? Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2019; 4: 221–228. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X–2019–98–4–221–228
11. Коробейникова Т.В. Вегетарианство и микронутриенты. Микроэлементы в медицине 2018; 19(2): 34–40. [Korobeynikova T.V. Vegetarianism and micronutrients. Mikroelementy v meditsine 2018; 19(2): 34–40. (in Russ.)] DOI: 10.19112/2413–6174–2018–19–2–34–40
12. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Чумбадзе Т.Р. Особенности макронутриентного состава рационов детей-вегетарианцев. Российский педиатрический журнал 2020; 4: 229–234. [Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Chumbadze T.R. Features of the macronutrient composition of the diets of vegetarian children. Russkii pediatricheskii zhurnal 2020; 4: 229–234. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560–9561–2020–23–4–229–234
13. Грин Э.А.Э., Жгулева А.А. Влияние вегетарианской диеты на физическое, психическое и интеллектуальное развитие детей разного возраста. Forcipe 2020; 3(S): 547–548. [Green E.A.E., Zhguleva A.A. The influence of a vegetarian diet on the physical, mental and intellectual development of children of different ages. Forcipe 2020; 3(S): 547–548. (in Russ.)]
14. Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Мякишева Ю.В., Бекетова Н.А. и др. Особенности пищевого статуса вегетарианцев. Профилактическая медицина 2018; 21(3): 51–56. [Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Gilmityarova F.N., Gussyakova O.A., Myakisheva Yu.V., Beke-tova N.A. et al. Peculiarities of the nutritional status of vegetarians. Profilakticheskaya meditsina 2018; 21(3): 51–56. (in Russ.)] DOI: 10.17116/profmed201821351
15. Гальченко А.В., Назарова А.М. Эссенциальные микро- и ультрамикроэлементы в питании вегетарианцев и веганов. Часть 1. Железо, цинк, медь, марганец. Микроэлементы в медицине 2019; 4: 14–23. [Galchenko A.V., Nazarova A.M. Essential micro-and ultra-trace elements in the diet of vegetarians and vegans. Part 1. Iron, zinc, copper, manganese. Mikroelementy v meditsine 2019; 4: 14–23. DOI: 10.19112/2413–6174–2019–20–4–14–23. (in Russ.)]
16. Гальченко А.В., Назарова А.М. Макроэлементы в питании вегетарианцев и веганов (обзор литературы). Микроэлементы в медицине. 2019; 2: 3–17. [Galchenko A.V., Nazarova A.M. Macronutrients in the diet of vegetarians and vegans (literature review). Mikroelementy v meditsine 2019; 2: 3–17. (in Russ.)] DOI: 10.19112/2413–6174–2019–20–2–3–17
17. Sustainable Diets: Directions and Solutions for Policy, Research and Action. International Scientific Symposium, Biodiversity and Sustainable Diets United Against Hunger. Editors B. Burlingame, S. Dernini FAO., Rome: 2012; 309. <https://www.fao.org/3/i3004e/i3004e.pdf> (Дата обращения 26.12.21.)
18. Лопатина О.А., Раченкова А.И. Особенности питания и образ жизни флекситарианства. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта 2017; 3(6): 35–43. [Lopatina O.A., Rachenkova A.I. Diet and life-style of Flexitarianism. Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoy kul'tury i sporta 2017; 3(6): 35–43. (in Russ.)]
19. Kemper J.A., White S.K. Young adults' experiences with flexitarianism: The 4Cs. Appetite 2021; 160: 105073. DOI: 10.1016/j.appet.2020.105073
20. Dakin B.C., Ching A.E., Teperman E., Klebl C., Moshel M., Bastian B. Prescribing vegetarian or flexitarian diets leads to sustained reduction in meat intake. Appetite 2021; 164: 105285. DOI: 10.1016/j.appet.2021.105285
21. Webb D. The Flexitarian Diet. Today's Dietitian 2021; 3: 40. The Flexitarian Diet — Today's Dietitian Magazine (today's-dietitian.com). (Дата обращения 26.12.21.)
22. Oxford English Dictionary. The Definitive Record of the English Language. (2014). Available from: <http://www.oed.com> Google Scholar (Дата обращения 26.12.21.)
23. González N., Marquès M., Nadal M., Domingo J.L. Meat consumption: Which are the current global risks? A review of recent (2010–2020) evidences. Food Res Int 2020; 137: 109341. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109341
24. Hicks T.M., Knowles S.O., Farouk M.M. Global Provisioning of Red Meat for Flexitarian Diets. Front Nutr 2018; 5: 50. DOI: 10.3389/fnut.2018.00050
25. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорец В.Н. Диетологические подходы к ведению детей с хронической болезнью почек. Практическая медицина. 2019; 5: 152–160. [Zavyalova A.N., Gostimskij A.V., Fedorec V.N. Nutritional

- Approaches to the Management of Children with Chronic Kidney Disease. *Prakticheskaya meditsina* 2019; 5: 152–160. (in Russ.)]
26. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорец В.Н. Возможности диетотерапии в коррекции нутритивного статуса детей с хронической болезнью почек (обзор литературы). Медицина: теория и практика. 2020; 1: 50–61. [Zavyalova A.N., Gostimskiy A.V., Fedorec V.N. Possibilities Of Diet Therapy In Correcting The Nutritional Status Of Children With Chronic Kidney Disease (Literature Review) *Meditsina: teoriya i praktika* 2020; 1: 50–61. (in Russ.)]
 27. Иванов Д.О., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Шаповалова Н.С., Яковлева М.Н., Савенкова Н.Д. и др. Проект клинические рекомендации Принципы нутритивной поддержки у детей с хронической болезнью почек. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Техническая подготовка к изданию осуществлена д.м.н. С.В. Белмер и к.м.н. Т.В. Гасилиной. 2021; 213–288. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Zavyalova A.N., Shapovalova N.S., Yakovleva M.N., Savenkova N.D. et al. Draft Clinical Guidelines Principles of Nutritional Support in Children with Chronic Kidney Disease. In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children. Materials of the XXVIII Congress of Pediatric Gastroenterologists in Russia and the CIS. Technical preparation for publication was carried out by Dr. med. S.V. Belmer and Ph.D. T.V. Gasilina. 2021; 213–288. (in Russ.)]
 28. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Зорина С.А., Каган А.В., Кручина Т.К. и др. Питание здорового и больного ребенка. Санкт-Петербург, 2021; 216. [Simakhodsky A.S., Leonova I.A., Penkov D.G., Zorina S.A., Kagan A.V., Kruchina T.K. et al. Nutrition for a healthy and sick child. St. Petersburg, 2021; 216 (in Russ.)]
 29. Быкова С.Т., Калинина Т.Г., Московская И.М. Основные аспекты лечения, восстановления и поддержки здоровья детей, больных фенилкетонурией. Пищевая промышленность 2021; 11: 8–14. [Bykova S.T., Kalinina T.G., Moskovskaya I.M. The main aspects of the treatment, recovery and health support of children with phenylketonuria. *Pishhevaya promyshlennost'* 2021; 11: 8–14. DOI: 10.52653/PPI.2021.11.11.004. (in Russ.)]
 30. Farouk M.M. Global Provisioning of Red Meat for Flexitarian Diets. *Front Nutr* 2018; 5: 50. DOI: 10.3389/fnut.2018.00050
 31. Kidd B., Mackay S., Vandevijvere S., Swinburn B. Cost and greenhouse gas emissions of current, healthy, flexitarian and vegan diets in Aotearoa (New Zealand). *BMJ Nutr Prev Health*. 2021; 4(1): 275–284. DOI: 10.1136/bmjnp-2021-000262
 32. Derbyshire E.J. Flexitarian diets and health: a review of the evidence-based literature. *Front Nutr* 2017; 3: 55. DOI: 10.3389/fnut.2016.00055
 33. NatCen. Are We Eating Less Meat? A British Social Attitudes Report. (2016). Available at: <http://www.natcen.ac.uk/our-research/research/british-social-attitudes-are-we-eating-less-meat> Google Scholar (Дата обращения 26.12.21.)
 34. Kemper J.A., White S.K. Young adults' experiences with flexitarianism: The 4Cs. *Appetite* 2021; 160: 105073. DOI: 10.1016/j.appet.2020.105073
 35. Kemper J.A. Motivations, barriers, and strategies for meat reduction at different family lifecycle stages. *Appetite* 2020; 150: 104644. DOI: 10.1016/j.appet.2020.104644
 36. Spencer M., Guinard J.X. The Flexitarian Flip™: Testing the Modalities of Flavor as Sensory Strategies to Accomplish the Shift from Meat-Centered to Vegetable-Forward Mixed Dishes. *J Food Sci* 2018; 83(1): 175–187. DOI: 10.1111/1750-3841.13991
 37. de Gavelle E., Davidenko O., Fouillet H., Delarue J., Darcel N., Huneau J.F., Mariotti F. Self-declared attitudes and beliefs regarding protein sources are a good prediction of the degree of transition to a low-meat diet in France. *Appetite* 2019; 142: 104345. DOI: 10.1016/j.appet.2019.104345
 38. Hsu C.K., Su S.C., Chang L.C., Shao S.C., Yang K.J., Chen C.Y. et al. Effects of Low Protein Diet on Modulating Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies. *Int J Med Sci* 2021; 18(16): 3839–3850. DOI: 10.7150/ijms.66451
 39. Toribio-Mateas M.A., Bester A., Klimenko N. Impact of Plant-Based Meat Alternatives on the Gut Microbiota of Consumers: A Real-World Study. *Foods* 2021; 10(9): 2040. DOI: 10.3390/foods10092040
 40. Gentile C.L., Weir N.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018; 362(6416): 776–780. DOI: 10.1126/science.aau5812
 41. Li D., Wang P., Wang P., Hu X., Chen F. Targeting the gut microbiota by dietary nutrients: A new avenue for human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59(2): 181–195. DOI: 10.1080/10408398.2017.1363708
 42. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients* 2021; 13(8): 2795. DOI: 10.3390/nu13082795
 43. Farag M.A., Jomaa S.A., El-Wahed A.A., El-Seedi A.H.R. The Many Faces of Kefir Fermented Dairy Products: Quality Characteristics, Flavour Chemistry, Nutritional Value, Health Benefits, and Safety. *Nutrients* 2020; 12(2): 346. DOI: 10.3390/nu12020346
 44. Huang Y., Wang X., Wang J., Wu F., Sui Y., Yang L., Wang Z. *Lactobacillus plantarum* strains as potential probiotic cultures with cholesterol-lowering activity. *J Dairy Sci* 2013; 96: 2746–2753
 45. Huang Y., Wu F., Wang X., Sui Y., Yang L., Wang J. Characterization of *Lactobacillus plantarum* Lp27 isolated from Tibetan kefir grains: A potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *J Dairy Sci* 2013; 96: 2816–2825
 46. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(5): 80–86. [Komarova O.N., Havkin A.I. Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2017; 62(5): 80–86. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86
 47. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 1: 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshekarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr det dietol* 2019; 1: 29–37. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37
 48. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(3): 160–168. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65(3): 160–168. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168
 49. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. Трудный пациент 2019; 17(1–2): 28–36. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy

- products in children's nutrition: experience and prospects. *Trudnyi patsient* 2019; 17(1–2): 28–36. (in Russ.)]
50. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(6): 155–XX. [Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65(6): 155–165. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–155–165
 51. Хавкин А.И. *Lactobacillus rhamnosus GG* и кишечная микробиота. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(2): 42–51. [Khavkin A.I. *Lactobacillus rhamnosus GG* and intestinal microbiota. *Voprosy detskoi dietologii* 2018; 16(2): 42–51. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2018–2–42–51
 52. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. *Вопросы практической педиатрии* 2018; 13(5): 33–39. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* (Clinical Practice in Pediatrics) 2018; 13(5): 33–39. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2018–5–33–39
 53. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011; 1: 159–174. [Khavkin A.I., Blat S.F. Intestinal microbiocenosis and immunity. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* 2011; 1: 159–174. (in Russ.)]
 54. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2021; 66(1): 31–38. [Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2021; 66(1): 31–38. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–31–38
 55. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? *Вопросы детской диетологии* 2021; 19(3): 58–68. [Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Probiotic fermented dairy products — food or medication? *Vopr det dietol* 2021; 19(3): 58–68. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2021–3–58–68
 56. Хавкин А.И., Васиа М.Н., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Переваривание белков, казоморфины и кисломолочные продукты. *Вопросы практической педиатрии* 2021; 16(5): 125–132. [Khavkin A.I., Vasia M.N., Zavyalova A.N., Novikova V.P. Protein digestion, casomorphins, and fermented dairy products. *Vopr prakt pediater* 2021; 16(5): 125–132. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2021–5–125–132

Поступила: 14.01.22

Received on: 2022.01.14

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.

Частоты врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия)

Н.С. Демикова^{1,2}, М.А. Подольная¹, А.Л. Сухомясова^{3,4}, А.С. Лапина¹, А.Н. Слепцов^{3,4},
А.И. Федоров⁴, Н.Р. Максимова⁴

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия;

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

³ГАУ «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины», Якутск, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

Prevalence of congenital malformations in the Republic of Sakha (Yakutia)

N.S. Demikova^{1,2}, M.A. Podol'naya¹, A.L. Sukhomyasova^{3,4}, A.S. Lapina¹, A.N. Sleptsov^{3,4},
A.I. Fedorov⁴, N.R. Maksimova⁴

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

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

³Republican Hospital No.1 — National Center of Medicine, Yakutsk, Russia;

⁴Amnosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Цель исследования. Оценка и анализ частот врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия) на основании данных мониторинга врожденных аномалий за период 2012–2019 г.

Материал и методы. Проанализированы данные мониторинга врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия) за 2012–2019 г. Выявлено 1104 случая врожденных пороков развития обязательного учета. Общее число родившихся составило 122 413. Частоты пороков рассчитывали на 10 тыс. рождений.

Результаты. Получены частоты врожденных пороков развития в Республике Саха. Проведен анализ динамики частот врожденных пороков развития обязательного учета. Показано отсутствие значимых изменений частот пороков за анализируемый период.

Заключение. Региональный мониторинг позволяет получать оценки частот врожденных пороков развития и проводить их анализ.

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки развития, мониторинг, частота.

Для цитирования: Демикова Н.С., Подольная М.А., Сухомясова А.Л., Лапина А.С., Слепцов А.Н., Федоров А.И., Максимова Н.Р. Частоты врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия). Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 47–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-47-51

Purpose. The study aims at assessing and analyzing the prevalence of congenital malformations in the Republic of Sakha (Yakutia) based on the data from birth defects surveillance from 2012 to 2019.

Material and methods. The data of congenital malformations monitoring in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2012–2019 are analyzed. There were revealed 1104 cases of congenital malformations of obligate registration. The total number of births was 122,413. The prevalence of birth defects was calculated per 10000 births.

Results. The prevalence of congenital malformations in the Republic of Sakha was obtained. The analysis of the dynamics of the congenital malformations prevalence has been carried out. No changes in the birth defects prevalence for the analyzed period have been shown.

Conclusion. Regional monitoring makes it possible to obtain and analyze congenital malformations prevalence.

Key words: newborns, congenital malformations, monitoring, prevalence.

For citation: Demikova N.S., Podol'naya M.A., Sukhomyasova A.L., Lapina A.S., Sleptsov A.N., Fedorov A.I., Maksimova N.R. Prevalence of congenital malformations in the Republic of Sakha (Yakutia). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 47–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-47-51

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., доц., гл. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии последипломного образования
e-mail: ns_d@rambler.ru

Подольная Марина Аркадьевна — ст. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сухомясова Айтилина Лукична — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Северо-Восточного федерального университе-

та им. М.К. Аммосова, зав. Медико-генетическим центром Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины

Слепцов Архип Николаевич — врач-генетик Медико-генетического центра Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова

Федоров Афанасий Иванович — к.б.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова

Максимова Надежда Романовна — д.м.н., гл. науч. сотр. и рук. научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова
677013 Якутск, ул. Кулаковского, д. 46

Врожденные пороки развития — это врожденные нарушения структуры и функции органа, нередко приводящие к серьезным нарушениям развития и здоровья ребенка. Как известно, они служат основной причиной младенческой смертности, а также детской инвалидности. В среднем суммарная частота врожденных пороков развития составляет 3–5% среди новорожденных. Для определения частот пороков и их динамики существуют системы эпидемиологического контроля, осуществляющие мониторинг врожденных пороков развития. Регулярный их учет и оценка получаемых данных позволяет выявлять локальные изменения частоты пороков (кластеры) и анализировать временную динамику частоты врожденных пороков развития. Наблюдение за тенденциями врожденных дефектов в регионах позволяет оценивать возможную связь врожденных пороков с воздействием вредных факторов окружающей среды. В настоящее время эти данные необходимы для оценки эффективности программ профилактики врожденных пороков развития, для принятия обоснованных решений по планированию объема медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками развития. Мониторинг врожденных пороков развития проводится в субъектах Российской Федерации для получения региональных оценок частот пороков и использования региональных данных в системе здравоохранения субъекта Федерации. Более подробно принципы организации системы мониторинга были опубликованы ранее [1, 2].

Цель исследования: оценка и анализ частот врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия) на основании данных мониторинга врожденных аномалий за период 2012–2019 г.

Материал и методы

В настоящей работе объектами исследования служили врожденные пороки развития. В обязательном порядке регистрировались случаи врожденных пороков развития как у живорожденных, так и у мертворожденных детей с массой тела более 500 г при сроке беременности 22 нед и более, что соответствует требованиям мониторинга врожденных пороков развития, а также пренатально выявленные случаи врожденных пороков развития у элиминированных плодов. В компьютерную базу мониторинга врожденных пороков развития включаются данные по всем выявленным порокам развития, которые входят в XVII класс «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99) МКБ-10. В то же время, как и в других системах мониторинга врожденных пороков развития, в российском регистре врожденных пороков развития выделяется группа пороков обязательного учета, которая сформирована с учетом их важности для здравоохранения и высокой диагностической точности. К этой группе относятся грубые пороки развития, такие как дефекты нервной трубки (анэнцефалия, спинномозговые и черепно-мозговые грыжи),

врожденная гидроцефалия, анофтальм, анотия/микротия, транспозиция крупных сосудов и гипоплазия левого сердца, расщелина неба и расщелина губы, атрезии пищевода и аноректального отдела, гипоспадия, агенезия почек, эписпадия, экстрофия мочевого пузыря, редукционные пороки конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис и синдром Дауна. Данные по мониторингу врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия) охватывают период с 2012 по 2019 г. Общее число случаев врожденных пороков обязательного учета за это время составило 1104 случая. Частоты пороков развития рассчитывались на 10 тыс. рождений. Доверительные интервалы оценок частот оценивались исходя из пуассоновского распределения случаев врожденных пороков развития. Все вычисления производились в приложении Excel.

Результаты и обсуждение

Частоты врожденных пороков развития. За период с 2012 по 2019 г. в Республике Саха (Якутия) было зарегистрировано 1104 случая врожденных пороков развития обязательного учета, а общее число рождений составило 122 413. Таким образом, оценка частоты группы пороков обязательного учета, включающей 20 форм врожденных пороков развития, как изолированных, так и в сочетании с другими пороками, и синдрома Дауна, составила 90,19 на 10 тыс. рождений, что немного превышает суммарную частоту по другим регионам Российской Федерации, составляющую 82,9 на 10 тыс. рождений.

Регулярный мониторинг врожденных пороков развития позволил получить и частоты отдельных форм пороков развития в регионе, что было невозможно сделать ранее. Получаемые оценки частот могут использоваться на региональном уровне как ожидаемые частоты, важные для планирования объема медицинской помощи новорожденным детям с врожденными пороками развития. Данные по частотам конкретных форм врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия) и в регионах Российской Федерации представлены в табл. 1.

Характеристики распределений частоты пороков по регионам, в частности медианы, 10-й и 90-й перцентили позволяют выделить территории с часто или редко регистрируемыми пороками. Как видно из табл. 1, в Республике Саха (Якутия) наблюдаются более высокие частоты (выходящие за 90-й перцентиль) по сравнению с суммарными частотами по регионам Российской Федерации для анотии/микротии, атрезии аноректального отдела, диафрагмальной грыжи и гастрошизиса. Частоты остальных пороков находятся в пределах 90-го перцентиля относительно других регионов. Для сравнения мы приводим также данные европейского регистра EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) [3].

Межрегиональные различия частотных оценок могут быть обусловлены различными факторами:

Таблица 1. Частоты врожденных пороков развития обязательного учета за 2012–2019 гг. (на 10 тыс. рождений)
 Table 1. The prevalence of selected group of congenital malformations for 2012–2019 (per 10,000)

Врожденный порок развития	Частота		
	Республика Саха (Якутия)	Регионы РФ [10%; 90%]	Данные EUROCAT
Анэнцефалия	5,47	3,04 [0,75; 7,46]	4,14
Энцефалоцеле	2,45	1,07 [0,37; 2,87]	1,22
Гидроцефалия	8,41	5,63 [2,73; 9,09]	5,12
Спинномозговые грыжи	7,35	5,77 [2,54; 7,78]	4,9
Ано/микрофтальм	0,41	0,34 [0,10; 0,74]	0,92
Анотия/микротия	3,27	0,87 [0,41; 1,52]	0,28
Транспозиция крупных сосудов	2,61	2,04 [0,74; 2,91]	3,67
Гипоплазия левого сердца	0,74	1,94 [0,76; 2,96]	2,77
Расщелина неба	5,23	4,56 [2,84; 5,99]	5,85
Расщелина губы/неба	9,31	7,51 [5,41; 9,95]	8,65
Атрезия пищевода	1,96	2,15 [1,47; 3,05]	2,75
Атрезии аноректального отдела	4,08	2,27 [1,14; 3,49]	3,4
Гипоспадия	6,86	10,83 [6,26; 21,01]	18,26
Двусторонняя агенезия почек	0,65	0,63 [0,10; 1,16]	1,35
Эписпадия	0,08	0,07 [0,00; 0,19]	0,61
Экстрофия	0,08	0,20 [0,04; 0,49]	0,61
Редукционные пороки конечностей	5,80	4,38 [2,76; 6,61]	5,18
Диафрагмальная грыжа	4,08	2,06 [1,22; 3,75]	3,09
Омфалоцеле	1,63	1,82 [0,95; 3,95]	3,74
Гастрошизис	3,68	1,66 [0,74; 3,10]	2,51
Синдром Дауна	16,01	14,16 [8,79; 22,51]	25,07

объективными (генетические характеристики популяции), региональными средовыми факторами, а также другими причинами, связанными с уровнем диагностики врожденных пороков развития, организацией учета пороков и др.

Динамика врожденных пороков развития. Долговременная регистрация пороков развития дает возможность следить за поведением частот пороков в динамике. Суммарные частоты врожденных пороков развития обязательного учета по годам наблюдений представлены в табл. 2. Согласно представленным данным за анализируемый период не отмечается четких тенденций в сторону повышения или снижения суммарной частоты пороков.

Аналогичные наблюдения получены и для отдельных форм пороков развития. Например, отсутствуют временные изменения для одного из редких пороков развития — транспозиции крупных сосудов, колебания частоты порока носят случайный характер (рис. 1). Подобная картина наблюдается и для суммарной частоты этого порока по всем регионам Российской Федерации, проводящим мониторинг врожденных пороков развития.

Следует отметить, что выявить тенденцию частоты порока как редкого случайного события возможно

либо при условии достаточно длительного периода наблюдения (при этом сглаживаются временные скачки), либо при высокой частоте порока или большом размере выборки (при этом уменьшаются относительные погрешности оценки). Эту ситуацию

Таблица 2. Суммарные частоты группы врожденных пороков развития обязательного учета (ВПП ОУ) по годам в Якутии за 2012–2019 гг.

Table 2. The prevalence of the selected group of congenital malformations in Yakutia for 2012–2019

Год	Число ВПП ОУ	Всего рождений	Частота на 10 тыс. рождений
2012	175	16 998	102,95
2013	176	16 704	105,36
2014	142	17 010	83,48
2015	134	16 345	81,98
2016	99	15 352	64,49
2017	132	13 996	94,31
2018	139	13 191	105,37
2019	107	12 817	83,48
Всего	1104	12 2413	90,19

можно увидеть на рис. 2, где четко просматривается положительная динамика частоты синдрома Дауна суммарно по всем территориям [4]. Подобная ситуация наблюдается и в странах Европы и мира. В то же время в Республике Саха (Якутия) за анализируемый период четкой динамики частоты синдрома Дауна не отмечается.

Структура врожденных пороков развития. Для определения структуры врожденных пороков развития все зарегистрированные пороки были разделены в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра на следующие группы:

- врожденные пороки развития нервной системы (Q00–Q07);
- врожденные пороки развития глаза, уха, лица и шеи (Q10–Q18);
- врожденные пороки развития системы кровообращения (Q20–Q28);

- врожденные пороки развития органов дыхания (Q30–Q34);
- врожденные пороки развития органов пищеварения, включая расщелины губы и неба (Q35–Q45);
- врожденные пороки развития мочеполовой системы (Q50–Q64);
- врожденные пороки развития костно-мышечной системы (Q65–Q79);
- врожденные пороки развития кожи и ее придатков (Q80–Q85);
- хромосомные нарушения (Q90–Q99);
- другие врожденные аномалии, в том числе синдромы, множественные врожденные пороки развития (Q86–Q89);

На основании этих данных получено распределение всех врожденных пороков развития по системам организма (рис. 3). Большая часть пороков представлена врожденными аномалиями сердеч-

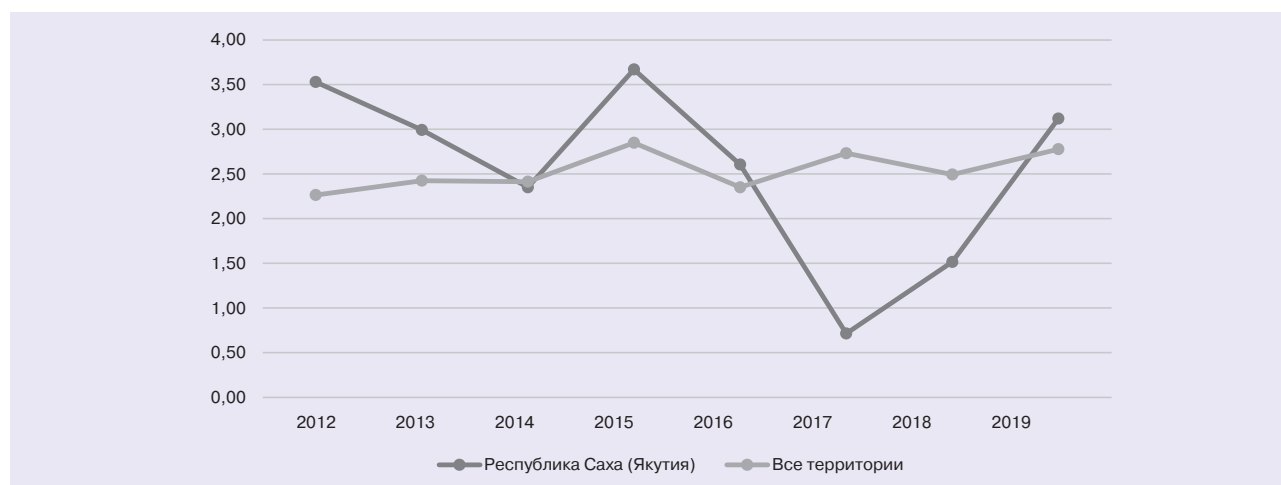


Рис. 1. Динамика частоты транспозиции крупных сосудов в Республике Саха (Якутия) и суммарно по регионам Российской Федерации.

Fig. 1. Dynamics of the large vessels transposition prevalence in the Republic of Sakha (Yakutia) and total in regions of Russia.

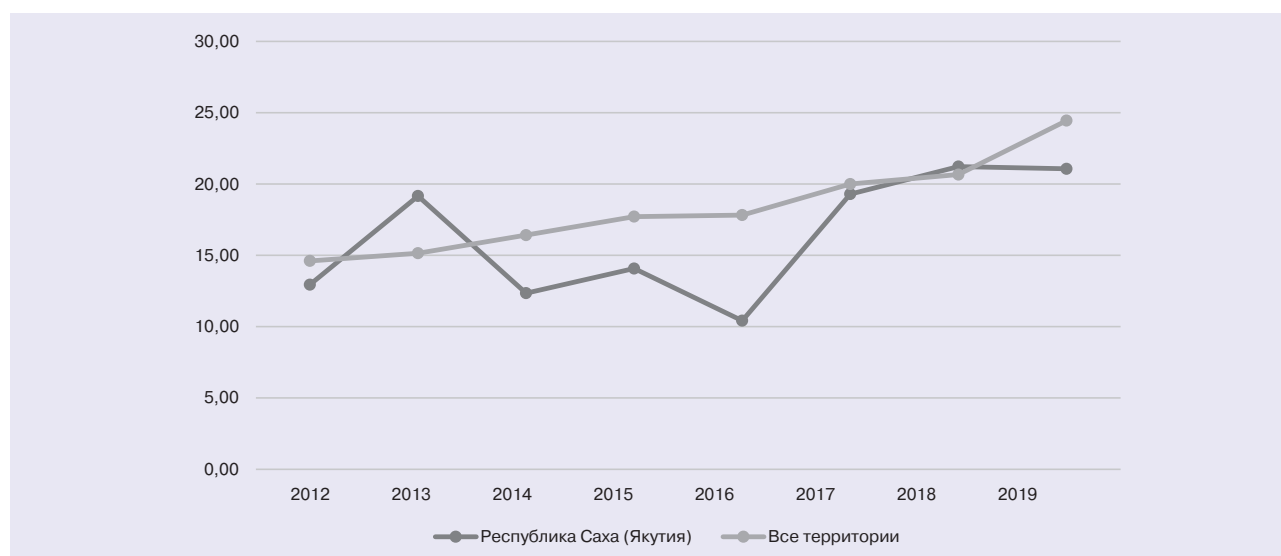


Рис. 2. Динамика частоты синдрома Дауна по данным Якутии и регионам Российской Федерации за 2012–2019 гг.

Fig. 2. Down syndrome prevalence dynamics in the Republic of Sakha (Yakutia) and total in regions of Russia, 2012–2019.

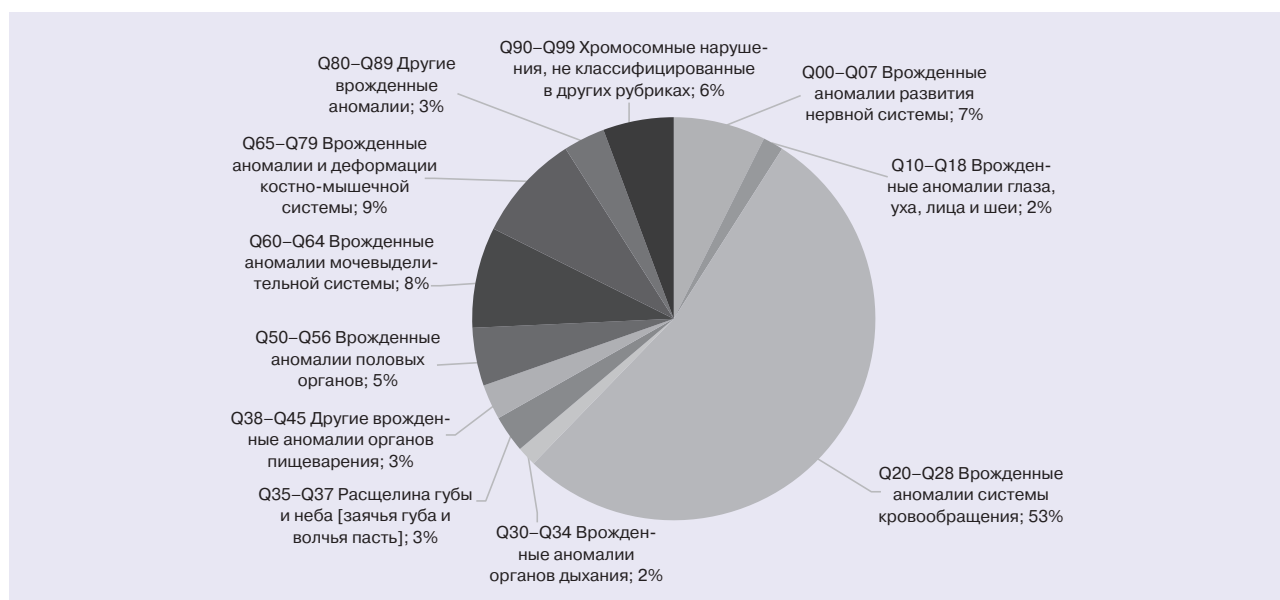


Рис. 3. Структура врожденных пороков развития по данным мониторинга Республики Саха (Якутия).

Fig. 3. Congenital malformations structure in the Republic of Sakha (Yakutia).

но-сосудистой системы — 53%, на втором месте — пороки костно-мышечной системы — 9%, на третьем месте — пороки мочевыделительной системы — 8%, на четвертом месте — пороки нервной системы — 7%. Такая структура врожденных пороков развития по системам в целом соответствует распределению пороков по регионам Российской Федерации, принимающим участие в мониторинге, и по данным эпидемиологических регистров врожденных пороков развития европейских стран.

Таким образом, проводимый в республике мониторинг врожденных пороков развития позволяет определять и контролировать частоты пороков развития. В целом эпидемиологическая картина врожденных пороков развития в Якутии по большей части не отличается от таковой в других регионах Российской Федерации. Для получения более достоверных результатов необходимы дальнейшее наблюдение и анализ данных с учетом конкретных локальных характеристик популяции.

ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

1. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2001; 46(4): 56–60. [Kobrin B.A., Demikova N.S. The principles of organizing of birth defects monitoring and its implementation in the Russian Federation. Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii 2001; 46: (4): 56–60. (in Russ.)]
2. Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 48(30): 13–17. [Demikova N.S. Birth defects monitoring and its importance in the study of their epidemiology. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2003; 48(3): 13–17. (in Russ.)]
3. Prevalence charts and tables. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en. Ссылка активна на 20.12.2021
4. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., Володин Н.Н., Асанов А.Ю. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 98(2): 43–48. [Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S., Volodin N.N., Asanov A.Yu. Dynamics of the prevalence of trisomy 21 (Down syndrome) in the regions of the Russian Federation for 2011–2017. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2019; 98(2): 43–48. (in Russ.)]

Поступила: 18.08.21

Received on: 2021.08.18

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020–0014: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность и патология»).

The work was performed within the framework of the State task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FSRG-2020–0014: «Genomics of the Arctic: epidemiology, heredity and pathology»).

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.

Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в Республике Мордовии

И.А. Гришуткина¹, Е.И. Науменко², Е.С. Самошкина², С.С. Храмихина³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

³ГБУЗ РМ «Мордовский Республиканский клинический перинатальный центр», Саранск, Россия

Prenatal diagnosis of congenital malformations in the Republic of Mordovia

I.A. Grishutkina¹, E.I. Naumenko², E.S. Samoshkina², S.S. Khramikhina³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

³Mordovian Republican Clinical Perinatal Center, Saransk, Russia

Представлены результаты выявления врожденных пороков развития у плодов в Республике Мордовии за 2015–2019 гг. Проведен ретроспективный анализ их структуры, частоты и сроков выявления с помощью пренатальных методов диагностики. Согласно полученным результатам частота пороков в регионе составляет 35,5–49 на 1000 плодов, что сопоставимо с мировыми данными. Основным методом диагностики остается ультразвуковое исследование.

Ключевые слова: дети, пренатальная диагностика, ультразвуковая диагностика, инвазивная диагностика, врожденные пороки развития.

Для цитирования: Гришуткина И.А., Науменко Е.И., Самошкина Е.С., Храмихина С.С. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в Республике Мордовия. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 52–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-52-57

The article presents the result of identification of congenital malformations in fetuses in the Republic of Mordovia for 2015–2019. A retrospective analysis of their structure, prevalence, and timing of detection using prenatal diagnostic methods was performed. According to the authors, the prevalence of defects in the region is 35.5 to 49 per 1000 newborns, which is comparable to global data. Ultrasound continues to be the basic diagnostic method.

Key words: children, prenatal diagnosis; ultrasonic diagnosis; invasive diagnosis; congenital malformations.

For citation: Grishutkina I.A., Naumenko E.I., Samoshkina E.S., Khramikhina S.S. Prenatal diagnosis of congenital malformations in the Republic of Mordovia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 52–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-52-57

Во время беременности каждая женщина хочет быть уверена, что ее будущий ребенок внутриутробно будет развиваться без отклонений и аномалий. Однако в современных условиях, при наличии огромного количества неблагоприятных факторов, влияющих на женщину во время беременности, число детей с врожденными пороками развития по данным Всемирной организации здравоохранения составляет от 2,5 до 16,3% [1–3]. В Российской Федерации этот показатель находится в пределах 3–7%. [3].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Гришуткина Ирина Александровна — врач-ординатор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1445-7960

e-mail: gr.irina2009@yandex.ru

603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

Науменко Елена Ивановна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-5332-8240

Самошкина Елена Семеновна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-0780-0030 430005 Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68/1

Храмихина Светлана Сергеевна — врач-генетик, зав. медико-генетической консультации Мордовского Республиканского клинического перинатального центра

430013 Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы 18

Врожденные пороки развития — это структурные или функциональные отклонения от нормы, которые можно выявить в период внутриутробного развития, во время рождения или на более поздних этапах жизни. По данным литературы, появлению аномалий в организме плода могут способствовать неблагоприятная экологическая обстановка, действие ионизирующего излучения, социально-экономические факторы, прием женщиной во время беременности лекарственных препаратов, обладающих тератогенными свойствами, генетические факторы, инфекционные заболевания, экстрагенитальная патология и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез женщины, наличие вредных привычек у беременной [2–7]. Однако при этом 50–65% врожденных пороков развития нельзя связать с конкретной причиной [4, 5].

Предмет пренатальной диагностики — плод на разных этапах развития [2]. Цель диагностики состоит в улучшении здоровья плода и снижении перинатальной смертности путем своевременной диагностики, лечения и профилактики врожденных пороков развития [8].

Цель работы: анализ структуры, частоты и сроков выявления врожденных аномалий развития плода, диагностируемых с помощью пренатальных технологий в Республике Мордовии за 2015–2019 гг.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных пренатальной диагностики в Республике Мордовии за 2015–2019 гг. За этот период в республике на учет по беременности встали 32 823 женщины. В Мордовском Республиканском клиническом перинатальном центре (МРКПЦ) обследованы 14 194 женщины на различных сроках беременности. С помощью ультразвукового исследования выявлено 1119 случаев врожденных аномалий.

Результаты

По нашим данным (рис. 1), в 2019 г. зарегистрировано наибольшее число врожденных пороков развития — 243 (21,7%) случая, тогда как в 2018 г. — 202 (18%). Средняя частота выявления составляет 224 порока в год.

При первом скрининге за период 2015–2019 гг. было выявлено 402 (36%) врожденные аномалии, в основном представленные пороками челюстно-лицевой области, грубыми нарушениями развития центральной нервной системы (акrania, анэнцефалия, спинномозговая грыжа), скелетными дисплазиями и множественными пороками развития. При втором скрининге диагностировано значительно больше пороков — 537 (48%); обнаруживались патологии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой и дыхательной систем и некоторые опухоли. В более поздние сроки (30–38 нед) гестации визуализируются около 180 (16%) аномалий, таких как вентрикуломегалия головного мозга, пиелозктазия и гидронефроз и объемные образования органов брюшной полости (кисты яичников, кисты паренхиматозных органов), а также аномалии, которые были выявлены ранее и не служат показанием к прерыванию беременности.

Структура врожденных аномалий распределялась следующим образом (рис. 2): на первом месте

находятся патология мочеполовой системы — 255 (23%) случая и челюстно-лицевой области — 240 (21%); на втором месте патология центральной нервной системы — 169 (15%), на третьем — патология желудочно-кишечного тракта — 133 (12%). Относительно небольшое число случаев составляют патологии сердечно-сосудистой системы — 96 (8,5%), хромосомные заболевания — 67 (6%), множественные врожденные пороки развития — 56 (5%), аномалии развития опорно-двигательного аппарата — 43 (40%), опухоли — 36 (3%) и патология легких 24 (2,5%).

В пороках развития мочеполовой системы (рис. 3) значительную часть составляют патологии чашечно-лоханочной системы в сочетании с мегауретером — 125 (49%), по 20 (8%) случаев пришлось на дистопию почек, гидронефроз и кистозное поражение почек и яичников. Мегацистис от общего числа пороков развития мочеполовой системы составляет 15 (6%), гипоплазия/аплазия почек — 13 (5%), удвоение почек — 10 (4%), нефромегалия — 9 (3%), измененная форма почек — 2 (0,8%) и единственный случай синдрома Prune-Belly — 0,4%. Таким образом, патология чашечно-лоханочной системы встречается значительно чаще других аномалий мочеполовой системы ($p < 0,001$).

В аномалиях развития челюстно-лицевой области превалирует гипоплазия носовой кости — 204 (85%); она встречается гораздо чаще ($p < 0,001$), чем расщелина губы и неба, составляющая 36 (15%) случаев. В 2019 г. зарегистрирована наибольшая частота пороков челюстно-лицевой области — 70 случаев ($p < 0,05$), тогда как в 2015 г. их было только 20.

При аномалиях развития центральной нервной системы (рис. 4) в большинстве случаев при ультразвуковом исследовании плода выявляются кисты сосудистых сплетений — 65 (38%; $p < 0,001$) и вентрикуломегалия — 44 (26%; $p < 0,05$), при которых, если они имеют небольшие размеры и не сочетаются с другими врожденными пороками развития и хро-



Рис. 1. Число врожденных пороков по годам.

Fig. 1. The number of birth defects by year.

мосомными аномалиями, рекомендовано родоразрешение [9]. Значительно реже встречаются акрания — 13 (8%), синдром Арнольда–Киари — 8 (4,7%), анэнцефалия — 5 (3%), гидроцефалия — 5 (3%), спинномозговая грыжа 5 — (3%), менингоцеле — 3 (1,8%), агенезия мозолистого тела — 3 (1,8%), кисты задней черепной ямки — 3 (1,8%), гипоплазия и аплазия мозжечка — 3 (1,8%), расширение большой цистерны головного мозга — 2 (1,2%), синдром Денди–Уокера — 2 (1,2%), карман Блейка — 2 (1,2%), долихоцефалия — 2 (1,2%).

При патологии желудочно-кишечного тракта (рис. 5) в 54 (41%) случаях визуализируется расшире-

ние петель кишечника ($p<0,01$), второе место по частоте выявления приходится на омфалоцеле — 18 (13,5%), 13 (9%) составляют кальцинаты и объемные образования печени, кисты брюшной полости и макрогастрия — по 8 (6%), кальцинаты, кисты селезенки и кишечные грыжи — 7 (5%), микрогастрия и диафрагмальные грыжи — по 4 (3%), гастрошизис — 3 (2%), атрезия пищевода и асцит — по 2 (1,5%), кисты пищевода, пупочные грыжи и атрезия двенадцатиперстной кишки — по 1 (0,7%) случаю.

Патология сердечно-сосудистой системы (рис. 6) также разнообразна и более чем в половине случаев определялась при втором ультразвуковом скрининге.

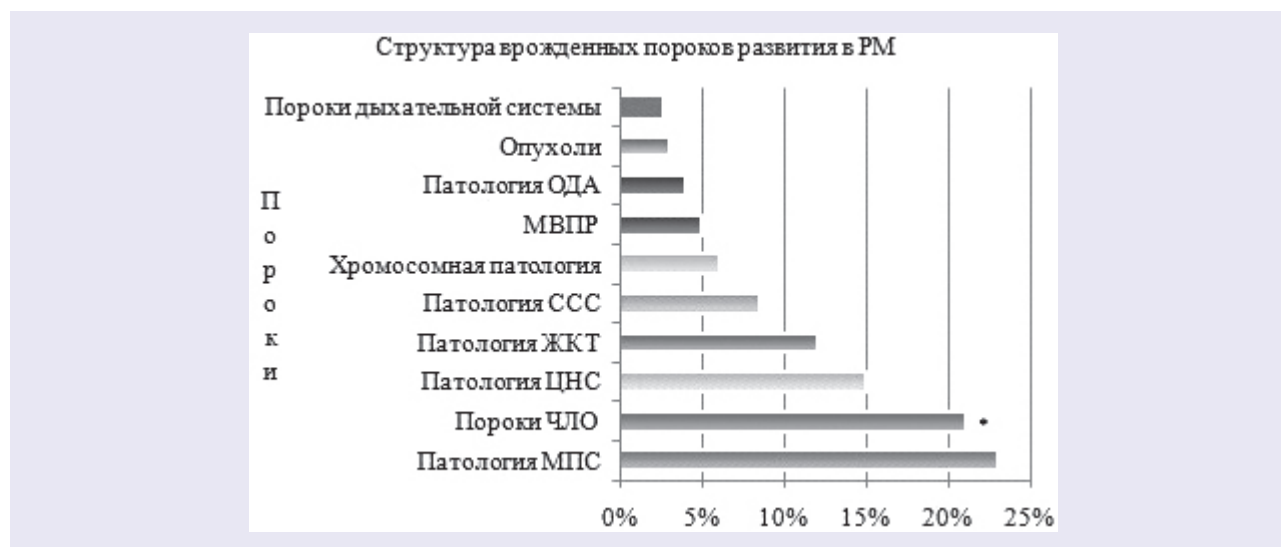


Рис. 2. Структура врожденных пороков в Республике Мордовии.

ОДА — опорно-двигательный аппарат; МВПР — множественные пороки развития; ССС — сердечно-сосудистая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система; ЧЛО — челюстно-лицевая область; МПС — мочеполовая система.

Fig. 2. Structure of birth defects in the Republic of Mordovia.

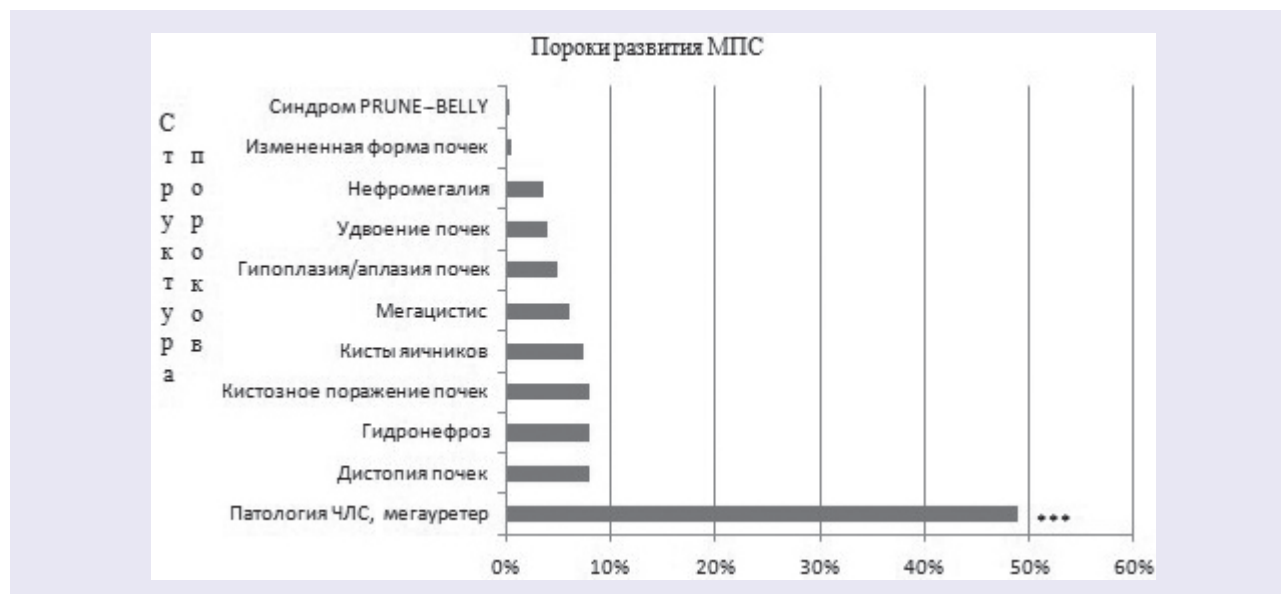


Рис. 3. Структура пороков развития мочеполовой системы (МПС).

Fig. 3. Structure of malformations of the genitourinary system.

Реверсный кровоток в венозном протоке составляет 21 (21%) от всех патологии сердечно-сосудистой системы. По 8 (8%) случаев пришлось на двойное отхождение сосудов от правого/левого желудочков, гипоплазию левых/правых отделов сердца и тетраду Фалло. Гиперэхогенные включения в сердце (образования, экзогенность которых сопоставима или выше экзогенности костей плода) и нарушения ритма обнаружены в 12 (13%) случаев (по 6,5% соответственно) [10]. По 5 (5,5%) случаев приходится на коарктацию аорты и наличие персистирующей верхней полой вены. Дефект межжелудочковой перегородки, перикардиальный выпот, транспозиция магистральных сосудов, акардия

(в случае многоплодной беременности), атриовентрикулярная коммуникация и стеноз выводных отделов желудочков составили по 4 (4%) случая. В 3 (3%) случаях выявлена кардиомегалия, в 2 (2%) — единственный желудочек. Фиброэластоз миокарда и аномальный дренаж легочных вен — по 1 (1%) случаю.

Пороки опорно-двигательного аппарата находятся на восьмом месте по распространенности среди всех врожденных пороков развития, сформировавшихся в антенатальный период. Среди них аномальная установка стоп встречается более чем в половине выявленных аномалий — 23 (53,4%; $p < 0,05$). Далее по распространенности стоит остеодисплазия (гипо-

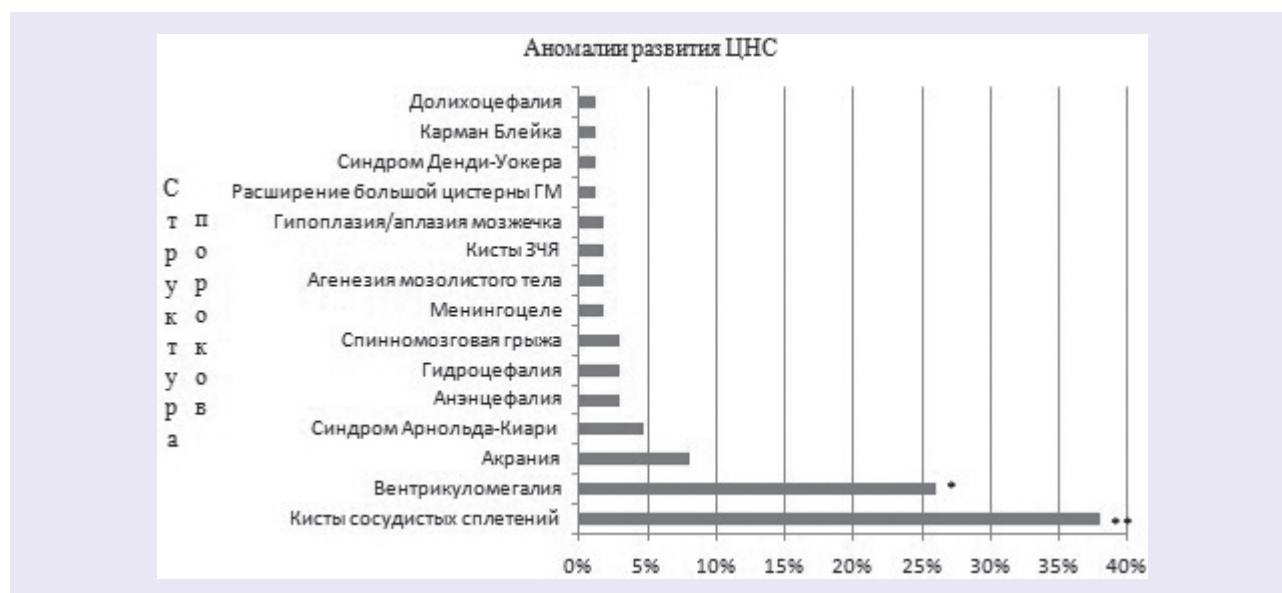


Рис. 4. Структура пороков развития центральной нервной системы (ЦНС)

ГМ — головной мозг; ЗЧЯ — задняя черепная ямка.

Fig. 4. Structure of malformations of the Central nervous system.



Рис. 5. Структура пороков развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Fig. 5. Structure of malformations of the gastrointestinal tract.

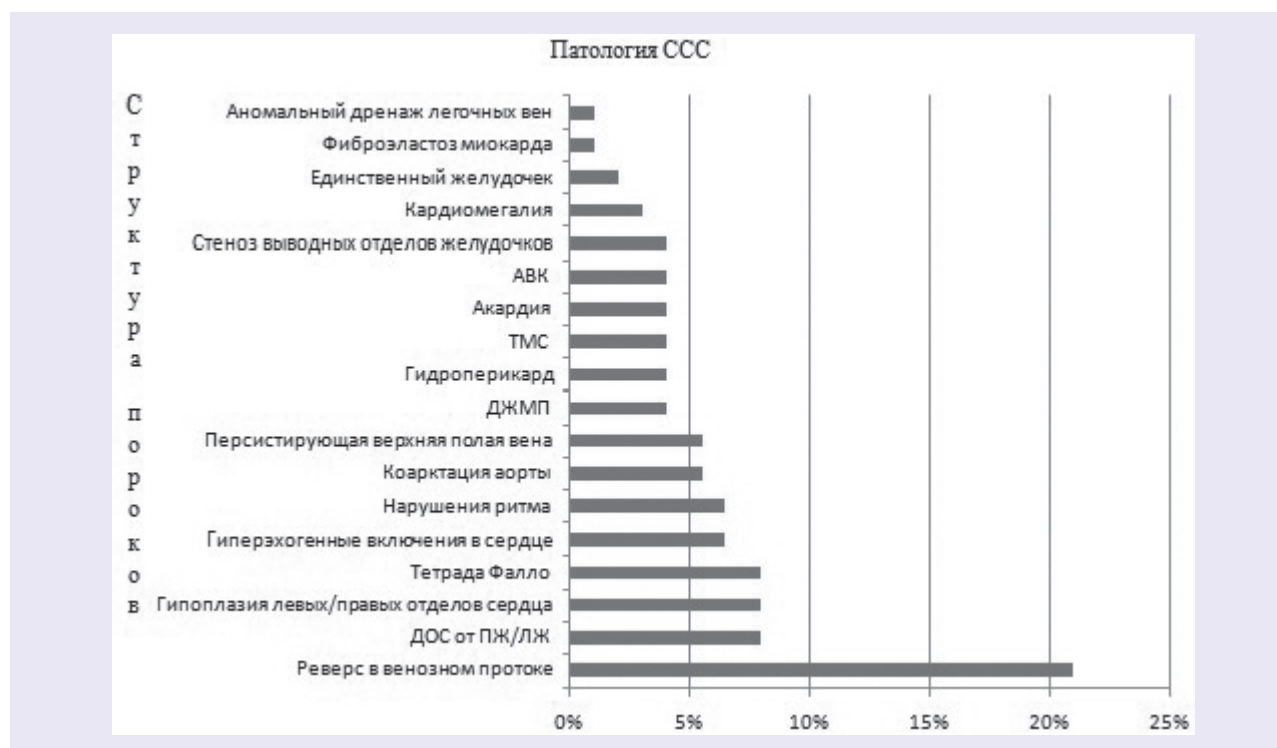


Рис. 6. Структура пороков развития сердечно-сосудистой системы (ССС).

АВК — атриовентрикулярный канал; ТМС — транспозиция магистральных сосудов; ДЖМП — дефект межжелудочковой перегородки; ДОС от ПЖ/ЛЖ — двойное отхождение сосудов от правого/левого желудочка.

Fig. 6. Structure of malformations of the cardiovascular system.

плазия/аплазия костей, танатоформная дисплазия, полупозвонки) — 15 (35%). Около 5% приходится на ахондроплазию. Кроме того, выявлены единичные случаи аномальной установки кистей, полидактилии и эктродактилии (2,3%).

Из патологии дыхательной системы превалирует кистозно-аденоматозная мальформация легких — 11 (46%) случаев. Реже наблюдаются легочная секвестрация — 6 (26%), гидроторакс — 4 (17%), кисты легкого — 2 (8%) и гипоплазия легкого — 1 (4%). Из опухолей значительную часть составляет водянка плода — 20 (55%); в 4 (17%) случаях выявлена лимфангиома, в 5 (14%) — крестцово-копчиковая тератома, у 4 (11%) плодов — кисты пуповины и 1 (3%) случай гемангиомы.

Обсуждение

Частота развития пороков развития в Республике Мордовия за 2015–2019 гг. составляет 35,5–49 на 1000 новорожденных, по данным EUROCAT этот показатель не должен быть ниже 20 на 1000 [11]. Боль-

шинство аномалий выявлено с помощью ультразвуковой диагностики на разных сроках беременности. Наиболее часто врожденные пороки развития выявляются при втором ультразвуковом скрининге на 20–24-й неделе беременности (48%), 36% — при первом скрининге и 16% — при третьем. К преобладающим порокам развития плода в Республике Мордовия относятся патология мочеполовой системы, челюстно-лицевой области и центральной нервной системы.

Заключение

Подводя итоги, можно констатировать, что полученные результаты по выявлению врожденных пороков развития сопоставимы с мировыми данными. Ультразвуковой метод исследования — безопасный способ, позволяющий выявить врожденные пороки развития уже при первом скрининге и в дальнейшем определить тактику ведения беременности в зависимости от сложности порока и его совместимости с жизнью ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В., Худовекова А.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков у плодов за последние пять лет (2013–2017). Журнал акушерства и женских болезней 2018; 67(3): 44–48. [Na-gorneva S.V., Prokhorova V.S., Shelaeva E.V., Khudovekova A.M. The prevalence of congenital fetal anomalies for the past 5 years (2013–2017). Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei 2018; 67(3): 44–48. (in Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD67344–48
2. Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней в России. Реальность и перспективы. Соровский образовательный журнал 1998; 10: 32–36

- [Baranov V.S. Prenatal diagnosis of inherited and inborn disorders in Russia. Present and future. *Sorovskii obrazovatel'nyi zhurnal* 1998; 10: 32–36. (in Russ.)]
3. Хаматхванова Е.М., Кучеров Ю.И. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2007; 6: 35–39. [Khamatkhvanova E.M., Kucherov Yu.I. Epidemiological aspects of congenital malformations. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2007; 6: 35–39. (in Russ.)]
 4. Пренатальная диагностика. <https://dendrit.ru/page/show/mnemonic/akushermetod14> (Ссылка активна на 15.04.2020.) [Prenatal diagnostics. (in Russ.)]
 5. Пороки развития. Всемирная организации здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies> (Ссылка активна на 15.04.2020.) [Malformations of development. World health organisation. (in Russ.)]
 6. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н., Серов В.Н., Краснопольский В.И., Кирющенко А.П. и др. Аномалии развития и заболевания плода, плодных оболочек, пуповины, плаценты. *Акушерство. Учебник*. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000; 438–490. [Savel'eva G.M., Kulakov V.I., Strizhakov A.N., Serov V.N., Krasnopol'skii V.I., Kiryushchenkov A.P. et al. Anomalies of development and diseases of the fetus, fetal membranes, umbilical cord, placenta. Editor G.M. Savel'eva. M.: Meditsina, 2000; 438–490. (in Russ.)]
 7. Шаклычева-Компанец Е.О. Факторы перинатального риска и их прогностическое значение. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011; 6: 316–329. [Shaklycheva-Kompanec E.O. Perinatal risk factors and their prognostic value. *Bulletin of the peoples' friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2011; 6: 316–329. (in Russ.)]
 8. Шаргаева Н.В., Барановская Е.И. Пренатальная диагностика в акушерской практике. *Охрана материнства и детства* 2005; 1(6): 96–100. [Shargaeva N.V., Baranovskaya E.I. Prenatal diagnostics in obstetric practice. *Okhrana materinstva i detstva* 2005; 1(6): 96–100. (in Russ.)]
 9. Дударь О.А., Антоненко Ф.Ф., Ульянова И.Л., Воронин С.Б., Смирнова А.Ю., Спиридонова А.В. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития и хромосомной патологии в Приморском крае. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2005; 1(39): 32–35. [Dudar' O.A., Antonenko F.F., Ul'janova I.L., Voronin S.B., Smirnova A.Yu., Spiridonova A.V. Prenatal diagnosis of fetal malformations and chromosomal pathology at Primorsky region. *Bulleten VSNC SO RAMN* 2005; 1(39): 32–35. (in Russ.)]
 10. Петриковский Б.М., Медведев М.В., Юдина Е.В. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика; М.: РАВУЗДПТ, Реальное время. 1999; 256. [Petrovskij B.M., Medvedev M.V., Yudina E.V. Congenital malformations: prenatal diagnostics and tactics; M.: RAVUZDPT, Real'noe vremja. 1999; 256 (in Russ.)]
 11. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах РФ (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2012; 2: 91–98. [Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation: Results of monitoring in 2000–2010. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2012; 2: 91–98. (in Russ.)]

Поступила: 25.11.21

Received on: 2021.11.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Факторы риска нарушения здоровья детей, родившихся с массой тела менее 1500 г

Н.В. Долотова, О.М. Филькина, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, Е.А. Воробьева, О.Ю. Кочерова, Е.А. Матвеева

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

Risk factors for health problems in children born weighing less than 1500 g

N.V. Dolotova, O.M. Filkina, A.I. Malyshkina, S.B. Nazarov, E.A. Vorobyova, O.Yu. Kocherova, E.A. Matveeva

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

Достижения перинатальной медицины и более высокая выживаемость детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, требуют совершенствования динамического наблюдения детей данной категории в раннем возрасте.

Цель исследования. Изучение состояния здоровья детей раннего возраста с обусловленными болезнями нервной системы ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г, с проведением анализа заболеваемости, физического развития, эмоционального статуса и вегетативной регуляции.

Результаты и заключение. Клинико-функциональное обследование 74 детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, позволило выявить особенности их здоровья и физического развития на первом году жизни, выделить факторы риска и разработать способ прогнозирования формирования детского церебрального паралича к году жизни у таких детей. Этот метод позволит педиатрам и неврологам своевременно проводить профилактические мероприятия у детей из группы высокого риска.

Ключевые слова: дети, ограниченные возможности здоровья, ранний возраст, болезни нервной системы, экстремально низкая масса тела.

Для цитирования: Долотова Н.В., Филькина О.М., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Воробьева Е.А., Кочерова О.Ю., Матвеева Е.А. Факторы риска нарушения здоровья детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 58–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-58-64

Achievements of perinatal medicine and a higher survival rate of children born with extremely low weight require an improvement in the dynamic observation of this category of children at an early age.

Purpose. This study aimed at studying the health status of young children with disabilities caused by diseases of the nervous system, born weighing less than 1500 grams, with an analysis of morbidity, physical development, emotional status, and autonomic regulation. **Results and conclusion.** A clinical and functional study of 74 children born with a body weight of less than 1500 grams made enabled the authors to identify the peculiarities of their health and physical development in the first year of life, to identify risk factors, and to develop a method for predicting the formation of cerebral palsy by one year of life in these children. Consequently, pediatricians and neurologists will be able to timely carry out preventive measures for children from a high-risk group.

Key words: children, disabilities, early age, diseases of the nervous system, extremely low body weight.

For citation: Dolotova N.V., Filkina O.M., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Vorobyova E.A., Kocherova O.Yu., Matveeva E.A. Risk factors for health problems in children born weighing less than 1500 g. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 58–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-58-64

Благодаря достижениям в области медицины в Российской Федерации в последнее время значительно увеличилась выживаемость глубококондошенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Дети, рожденные с массой тела менее 1500 г, в раннем возрасте

характеризуются высокой частотой формирования тяжелых последствий перинатальных поражений центральной нервной системы и ограничений возможностей здоровья, обусловленных болезнями нервной системы [1, 2]. При этом дети, рожденные глубококондошенными, имеют особенности здоровья и разви-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Долотова Наталья Васильевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-2449-0580 e-mail: dolotovan@inbox.ru

Филькина Ольга Михайловна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, зав. отделом охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2228-748X Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., проф., дир. Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-1145-0563

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической

биохимии и генетики, зам. дир. по научной работе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655

Воробьева Елена Анатольевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2820-9714

Кочерова Ольга Юрьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-2473-8339

Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., науч. сотр. отдела охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3266-610X 153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

тия, которые необходимо учитывать при составлении индивидуальной программы реабилитации и/или абилитации детей данной категории [3, 4]. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение состояния здоровья детей раннего возраста с обусловленными болезнями нервной системы ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г, с проведением анализа заболеваемости, физического развития, эмоционального статуса и вегетативной регуляции.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-функциональное обследование 74 детей раннего возраста с обусловленными болезнями нервной системы ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г. С целью выявления факторов риска формирования детского церебрального паралича и составления прогностической таблицы изучали социально-биологический анамнез на основании сведений первичной медицинской документации, определяли информативность и прогностическую значимость факторов с использованием последовательного математического анализа Вальда, вычисляли прогностические коэффициенты и коэффициент информативности Кульбака для каждой градации фактора. Заболеваемость оценивали путем клинического обследования ребенка с использованием Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10) и расчетом интенсивного показателя — уровень распространенности болезней (%). Физическое развитие оценивали по данным антропометрических измерений по унифицированной методике А.Б. Ставицкой, Д.И. Арон с использованием местных возрастно-половых нормативов, изложенных в методических указаниях «Физическое развитие детей и подростков Ивановской области» (1985) с учетом скорректированного возраста. Количественную оценку эмоционально-поведенческих реакций осуществляли при помощи шкалы для определения эмоционального профиля детей раннего возраста (М.Я. Студеникин, Ю.А. Макаренко, А.И. Баркан). Определяли выраженность отрицательных эмоций, страха, гнева, познавательной деятельности, положительных эмоций, социальные контакты, сон и аппетит. Каждая из этих эмоционально-поведенческих реакций содержит от 5 до 10 градаций, каждой из которых соответствует определенный балл. Суммируя баллы, получали интегральную оценку эмоционального статуса. Вариабельность ритма сердца определяли с использованием аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-12» фирмы «Нейрософт» (Россия, Иваново) с проведением пассивной ортопробы методом спектрального анализа. Он позволяет обнаружить периодические составляющие в колебаниях ритма сердца и оценить количественно их вклад

в его динамику. По пятиминутным записям ритмограмм оценивали очень низкочастотные — VLF (very low frequency) от 0,003 до 0,04 Гц (медленные волны 2-го порядка, характеризуют гуморально-метаболические влияния на ритм сердца), низкочастотные — LF (low frequency) от 0,04 до 0,15 Гц (медленные волны 1-го порядка, связаны как с симпатической вазомоторной активностью, так и с колебаниями ритма артериального давления, реализуемого через барорефлекторные механизмы) и высокочастотные колебания — HF (high frequency) от 0,15 до 0,4 Гц (отражают вагусный контроль и связаны с дыханием). Вычисляли производный показатель — индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение

Общий уровень соматической патологии у детей раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г, составил 2567,3%. Наиболее распространенными у детей данной категории были болезни глаза и его придаточного аппарата, преимущественно представленные косоглазием, ретинопатией недоношенных, атрофией диска зрительного нерва; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, преимущественно за счет приобретенных деформаций нижних конечностей; болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы, представленные преимущественно дефицитными анемиями; болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, преимущественно за счет гипотрофии; врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения, преимущественно за счет дисплазии тазобедренных суставов (табл. 1).

Физическое развитие детей с ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г, в раннем возрасте характеризуется неблагоприятными показателями. Нормальное физическое развитие с учетом скорректированного возраста выявлено у 29,7% детей. У 70,3% детей диагностировались отклонения физического развития, преимущественно в виде дефицита массы тела, реже — сочетания дефицита массы тела с низким ростом и изолированно низким ростом (табл. 2).

Дети раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья, родившиеся с массой тела менее 1500 г, характеризуются низким эмоциональным статусом, о чем свидетельствует его низкая общая оценка — 9,25 балла (норма — 40 баллов). Низкий эмоциональный статус обусловлен преимущественно выраженными реакциями страха, гнева и отрицательными эмоциями (табл. 3).

Таблица 1. Соматическая патология у детей раннего возраста с обусловленными болезнями нервной системы ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г

Table 1. Somatic pathology in young children with disabilities caused by diseases of the nervous system, born with a body weight of less than 1500 g

Класс болезней и нозологическая форма	Шифр по МКБ-10	Дети с ограниченными возможностями здоровья с массой тела при рождении менее 1500 г (n=74)	
		абс.	‰
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00–E90		
рахит	E55.0	2	27,0
гипотрофия	E44	19	256,8
тимомегалия	E32.0	0	0
Общий уровень патологии		21	283,3
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы	D50–D89		
дефицитные анемии	D50	20	270,3
иммунодефицитное состояние	D84.9	2	27,0
Общий уровень патологии		22	297,3
Доброкачественные новообразования	C00–D48		
Гемангиома любой локализации	D18.0	2	27,0
Общий уровень патологии		2	27,0
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00–L99		
Атопический дерматит	L20.8	1	13,5
Общий уровень патологии		1	13,5
Болезни органов дыхания	J00–J99		
гипертрофия небных миндалин II–III степени	J35.1	2	27,0
хронический ринит	J31	0	0
хронический аденоидит	J35.0	0	0
Общий уровень патологии		2	27,0
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00–H59		
ретинопатия недоношенных	H35	18	243,2
атрофия диска зрительного нерва	H47.2	11	148,6
косоглазие	H50	34	459,5
гиперметропия	H52.0	1	13,5
миопия	H52.1	4	54,1
астигматизм	H52.2	1	13,5
нистагм	H55	2	27,0
Общий уровень патологии		71	959,4
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60–H95		
хронический отит	H66	0	0
тугоухость	H90	2	27,0
Общий уровень патологии		2	27,0
Болезни системы кровообращения	I00–I99		
постгипоксическая кардиопатия	I42	1	13,5
Общий уровень патологии		1	13,5

Таблица 1. Окончание

Класс болезней и нозологическая форма	Шифр по МКБ-10	Дети с ограниченными возможностями здоровья с массой тела при рождении менее 1500 г (n=74)	
		абс.	‰
Болезни органов пищеварения	K00–K93		
эзофагит	K20	0	0
паховая грыжа	K40	0	0
пупочная грыжа	K42	4	54,1
дисбактериоз кишечника	K59	2	27,0
гастроэнтерит	K52.2	0	0
<i>Общий уровень патологии</i>		6	81,1
Болезни мочеполовой системы	N00–N99		
водянка яичек (гидроцеле)	N43	0	0
инфекции мочевыводящих путей	N39.0	1	13,5
хронический пиелонефрит	N11	0	0
<i>Общий уровень патологии</i>		1	13,5
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Q00–Q99		
колобома радужки	Q13.0	0	0
малые аномалии развития сердца	Q20.9	10	135,1
дефект межпредсердной перегородки	Q21.1	0	0
расщелина твердого неба	Q35	0	0
неопущение яичка	Q53.9	0	0
гидронефроз	Q62.0	0	0
пиелозектазия	Q63	0	0
дисплазия тазобедренных суставов	Q65.8	7	94,6
Деформация желчного пузыря	K80–87	2	27,0
<i>Общий уровень патологии</i>		19	256,7
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00–M99		
другие приобретенные деформации конечностей	M21	37	500,0
контрактуры суставов	M24.5	0	0
тугоподвижность тазобедренных суставов	M25.6	1	13,5
нарушение осанки	M41	3	40,5
кривошея	M43.6	1	13,5
<i>Общий уровень патологии</i>		42	567,5
Всего заболеваний		190	2567,3

При спектральном анализе variability ритма сердца установлено, что у детей с обусловленными болезнями нервной системы ограниченными возможностями здоровья, родившихся с массой тела менее 1500 г, в состоянии покоя определяются высокая мощность компонента LF спектра, выраженная в нормализованных единицах, индекс вагосимпатического взаимодействия (отношение LF/HF), более низкая мощность компонента HF спектра и доля волн

диапазона HF. Это свидетельствует о более высокой активности в состоянии покоя симпатического отдела вегетативной нервной системы. При ортостатической пробе отмечалось снижение относительной мощности низкочастотного компонента спектра (LF), выраженной в нормализованных единицах, индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF), доли волн низкочастотного (LF) и очень низкочастотного компонентов спектра (VLF), при этом увеличилась отно-

Таблица 2. Частота различных вариантов физического развития у детей раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья, обусловленными болезнями нервной системы, родившимися с массой тела менее 1500 г

Table 2. The frequency of various options for physical development in young children with disabilities caused by diseases of the nervous system, born with a body weight of less than 1500 g

Вариант физического развития	Дети с ограниченными возможностями здоровья с массой тела при рождении менее 1500 г (n=74)	
	абс.	%
Соответствующее нормативам	22	29,7
С отклонениями, из них	52	70,3
высокий рост	0	0
дефицит массы	32	43,2
избыток массы	0	0
низкий рост + дефицит массы тела	13	17,6
высокий рост + дефицит массы тела	0	0
высокий рост + избыток массы тела	0	0
низкий рост	7	9,5

сительная мощность высокочастотного компонента спектра (HF), выраженная в нормализованных единицах, доля волн диапазона HF спектра. Это свидетельствует о неадекватной реакции вегетативной нервной системы на ортопробу (табл. 4).

Выделены факторы риска формирования ограниченных возможностей здоровья, обусловленных болезнями нервной системы, у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, для прогнозирования и своевременного назначения профилактических мероприятий. Установлены социально-биологические прогностически значимые факторы риска формирования детского церебрального паралича — основной причины ограничения возможностей здоровья у детей раннего возраста. Прогнозирование

осуществляется по специально разработанной путем последовательного анализа Вальда таблице, в которой каждому признаку соответствует величина прогностического коэффициента. Прогностические коэффициенты рассчитаны для значимых признаков социально-биологического анамнеза, что может быть широко использовано в практической деятельности. В табл. 5 приведены прогностические коэффициенты и коэффициенты информативности.

Наиболее значимыми факторами по степени информативности для формирования детского церебрального паралича являются церебральная ишемия III степени, синдром двигательных нарушений, крайне тяжелое состояние ребенка при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 4 балла и менее, перивентрикулярная лейкомаляция, недоношенность 28 нед и менее, медицинские аборт и выкидыши у матери в анамнезе, врожденные аномалии развития у ребенка.

Таблица 4. Показатели спектрального анализа вегетативной нервной системы у детей с обусловленными болезнями нервной системы ограниченными возможностями здоровья с массой тела при рождении менее 1500 г (Me [UQ; LQ])

Table 4. Indicators of spectral analysis of the autonomic nervous system in children with disabilities caused by diseases of the nervous system, with a birth weight of less than 1500 g (Me [UQ; LQ])

Показатель	Фоновая	Ортоположение	p
LF, n.u.	66,5 [54,3; 78,3]	50,7 [37,0; 66,5]	0,000
HF, n.u.	35,3 [23,3; 47,2]	49,3 [33,5; 63,0]	0,000
LF/HF	1,84 [1,12; 3,31]	1,15 [0,63; 2,19]	0,045
VLF, %	32,5 [16,5; 51,9]	18,6 [10,1; 46,6]	0,000
LF, %	38,2 [33,5; 48,0]	35,7 [28,2; 45,1]	0,000
HF, %	21,8 [13,3; 37,9]	36,9 [17,4; 54,1]	0,000

Таблица 3. Эмоционально-поведенческие реакции у детей раннего возраста ограниченными возможностями здоровья, обусловленными болезнями нервной системы, родившихся с массой тела менее 1500 г (n=53)

Table 3. Emotional and behavioral reactions in young children with disabilities caused by diseases of the nervous system, born with a body weight of less than 1500 g (n=53)

Эмоционально-поведенческие реакции	Оценка, баллы (Me [UQ; LQ])
Отрицательные эмоции	-0,88 [-3,0; 3,0]
Гнев	0,46 [-1,0; 2,0]
Страх	-3,65 [-6,0; 2,0]
Познавательная деятельность	2,44 [1,0; 5,0]
Положительные эмоции	5,81 [5,0; 8,0]
Социальные контакты	2,27 [-2,0; 2,0]
Сон	2,06 [-1,5; 6,0]
Аппетит	3,08 [3,0; 6,0]
Суммарно	9,25 [-1,5; 19,5]

Таблица 5. Прогнозирование формирования детского церебрального паралича у детей с массой тела при рождении менее 1500 г к возрасту 1 года

Table 5. Predicting the formation of infantile cerebral palsy in children weighing less than 1500 g at birth, by the age of 1 year

Фактор риска	Прогностический коэффициент	Коэффициент информативности
Церебральная ишемия III степени: есть нет	+5,56 -6,86	7,55
Синдром двигательных нарушений: есть нет	+5,09 -3,97	4,27
Крайне тяжелое состояние ребенка при рождении: есть нет	+3,69 -4,78	3,77
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 4 балла и менее: есть нет	+2,65 -5,36	3,08
Перивентрикулярная лейкомаляция: есть нет	+5,17 -2,49	2,8
Недоношенность 28 нед и менее: есть нет	+3,28 -2,01	1,48
Медицинские аборт в анамнезе у матери: есть нет	+2,33 -2,33	1,22
Врожденные аномалии развития у ребенка: есть нет	+2,68 -1,79	1,08
Выкидыши в анамнезе у матери: есть нет	+2,99 -1,09	0,75

Способ применяется следующим образом. По предлагаемой таблице на 10–14-й день жизни у ребенка с массой тела при рождении менее 1500 г определяют наличие или отсутствие факторов, влияющих на формирование детского церебрального паралича.

Суммируют значения прогностических коэффициентов факторов риска, выявленных у пациента.

Если сумма прогностических коэффициентов равна или превышает +13 баллов, прогнозируют формирование детского церебрального паралича.

Если сумма прогностических коэффициентов равна или меньше -13 баллов, то прогнозируют отсутствие формирования детского церебрального паралича.

Если сумма прогностических коэффициентов больше -13, но меньше +13, то информации для принятия решения в данном случае недостаточно.

Использование предлагаемого способа позволяет с высокой точностью (98,2%), чувствительностью (100%) и специфичностью (97,8%) на 10–14-е сутки жизни прогнозировать формирование детского церебрального паралича у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г.

Заключение

Таким образом, дети раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья, обусловленными болезнями нервной системы, родившиеся с массой тела менее 1500 г, характеризуются высокой частотой болезней глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ, болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунные механизмы, врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений, отклонений физического развития, преимущественно в виде дефицита массы тела, низким эмоциональным статусом, в основном за счет выраженных реакций страха, гнева, отрицательных эмоций, высокой активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы в покое и неадекватной вегетативной реактивностью при проведении ортопробы. Выделены факторы риска и предложен способ прогнозирования формирования детского церебрального паралича к году жизни у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, позволяющий педиатрам и неврологам своевременно проводить профилактические мероприятия у детей из группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал 2018; 44: (99): 698–705. [Baranov A.A., Al'bickij V.Yu. The state of health of children in Russia, priorities for its preservation and strengthening. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2018; 44(99): 698–705. (in Russ.)]
2. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Перинатальная медицина — от теории к практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2013; 5(58): 4–7. [Bajbarina E.N., Degtyarev D.N. Perinatal medicine — from theory to practice. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2013; 5(58): 4–7. (in Russ.)]
3. Антонова Л.К., Блинецова Е.А. Катамнез детей с экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы). Тверской медицинский журнал 2015; 2: 1–8. [Antonova L.K., Bliznecova E.A. Follow-up of children with extremely low birth weight (literature review). Tverskoi meditsinskii zhurnal 2015; 2: 1–8. (in Russ.)]
4. Филькина О.М., Андреюк О.Г., Долотова Н.В., Воробьева Е.А. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни. Детская медицина Северо-Запада 2011; 3(2): 18–21. [Fil'kina O.M., Andrejuk O.G., Dolotova N.V., Vorob'eva E.A. Features of the health status of children born with very low and extremely low body weight in the first year of life. Detskaya meditsina Severo-Zapada 2011; 3(2): 18–21. (in Russ.)]

Поступила: 04.01.22

Received on: 2022.01.04

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.

Триггерная роль инфекционных агентов в генезе внезапной смерти грудных детей

В.В. Медведева

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

Trigger role of infectious agents in the genesis of sudden infant death

V.V. Medvedeva

Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

Цель исследования. Совершенствование диагностических предикторов развития внезапной смерти грудных детей на основании изучения роли инфекционных агентов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 120 историй развития внезапно умерших детей, карт беременных, историй родов матерей и изучены морфологические особенности внезапно умерших детей. Проанализированы частота распределения и типы вирусов, обнаруженных в ходе иммуноферментного анализа и методом полимеразной цепной реакции у обследованных внезапно умерших детей первого года жизни. Статистический анализ результатов исследований произведен в пакете MedStat.

Результаты. Частота обнаружения инфекционных возбудителей среди внезапно умерших грудных детей составляет $64,4 \pm 4,2\%$. Морфогистологическое исследование выявило характерные признаки катарального трахеобронхита ($83,0 \pm 5,5\%$), фокального интраэпителиального воспаления гортани и трахеи ($48,9 \pm 7,3\%$), катарально-десквамативной пневмонии ($31,9 \pm 6,8\%$), а также острого очагового бронхита ($27,7 \pm 6,5\%$).

Заключение. Выполненное исследование подтверждает, что в генезе внезапной смерти грудных детей, наряду с ролью социально-экономических, медико-биологических факторов, совершенно очевидно негативное влияние инфекционных агентов, при этом инфекционный возбудитель действует как триггер и провоцирует внезапную смерть грудных детей.

Ключевые слова: грудные дети, внезапная смерть, факторы риска, инфекционные агенты.

Для цитирования: Медведева В.В. Триггерная роль инфекционных агентов в генезе внезапной смерти грудных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 65–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-65-70

Purpose. To increase the effectiveness of diagnostic predictors for the development of sudden infant death based on the study of the role of infectious agents.

Materials and methods. A retrospective analysis of 120 cases of development of children, suddenly deceased, medical charts of pregnant women, histories of childbirth of mothers was carried out, and the morphological features of the suddenly deceased children were studied. The frequency of distribution and types of viruses detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction test (PCR) in the examined children who died suddenly in their first year of life were analyzed. Statistical analysis of the research results was made in the MedStat software.

Results. The frequency of detection of various infectious agents among the deceased from sudden infant death is (64.4 ± 4.2) %. Morphohistological study indicated characteristic signs of catarrhal tracheobronchitis (83.0 ± 5.5) %, focal intraepithelial inflammation of the larynx and trachea (48.9 ± 7.3) %, desquamative catarrhal pneumonia (31.9 ± 6.8) %, as well as acute focal bronchitis (27.7 ± 6.5) %.

Conclusion. The performed study confirms that in the genesis of sudden infant death, along with a role of social and economic, medical and biological factors, there is an obvious negative effect of infectious agents, with the infectious activator working as the trigger and provoking sudden infant death.

Key words: infants, sudden death, factors of risk, infectious agents.

For citation: Medvedeva V.V. Trigger role of infectious agents in the genesis of sudden infant death. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 65–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-65-70

По данным статистики, в последние годы младенческая смертность в Донецкой области ежегодно составляет от 11 до 13‰. При этом необходимо заметить, что в основе подобной трагической статистики лежат не только различные болезни и врожденные аномалии развития детей. В частности, немалое число детей, преимущественно

в возрасте до 7 мес, умирают внезапно. Согласно современным воззрениям под термином «синдром внезапной смерти» понимают неожиданную смерть детей первого года жизни, которая наступает чаще всего ночью или в ранние утренние часы во сне. При этом при патологоанатомическом вскрытии визуально не обнаруживаются патологические изменения в органах и системах, объясняющие эту смерть [1]. Официальная статистика большинства стран фиксирует частоту синдрома внезапной смерти грудных детей в пределах от 0,6 до 2,8 на 1000 родившихся живыми. Более того, частота регистрации этого синдрома в ряде стран мира имеет отчетливую тенденцию к росту сравнительно с другими

© Медведева В.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Медведева Виктория Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-8444-6047 e-mail: medvedevavika@gmail.com 283003 Донецк, пр. Ильича, д. 16

причинами младенческой смертности [2]. В настоящее время причины синдрома внезапной смерти грудных детей остаются малоизвестными и недостаточно изученными. Не без оснований внимание исследователей привлекает поиск возможной связи синдрома внезапной смерти грудных детей с социально-демографическим статусом семей, особенностями акушерско-гинекологического анамнеза матери, характеристикой психомоторного развития ребенка и предшествующих заболеваний с учетом хронобиологических аспектов и др. Однако чаще всего истинная причина смерти остается невыясненной [3]. Большое внимание уделяется изучению роли респираторных механизмов в развитии синдрома внезапной смерти грудных детей, в частности его связи с расстройствами функции дыхания младенцев во время сна [4]. Определенное значение в танатогенезе синдрома внезапной смерти грудных детей придают кардиальным механизмам, биохимическим нарушениям, наличию скрытой кортикальной надпочечниковой недостаточности и гиперплазии вилочковой железы [5]. Таким образом, большинство исследователей придерживаются мнения о полиэтиологичной природе синдрома, который развивается на фоне наследственной предрасположенности и повышенной чувствительности организма, обусловленной функциональной несостоятельностью созревания нервной, эндокринной и иммунной систем [6].

Роль инфекционного фактора в генезе внезапной смерти грудных детей в настоящее время дискутируется. Описаны единичные и в то же время разноречивые данные, касающиеся частоты обнаружения и роли при этом различных вирусных и бактериальных микроорганизмов [7, 8]. Настоящий вопрос чрезвычайно актуален ввиду частого обнаружения ретроспективных субклинических, патологоанатомических и морфологических признаков острой респираторной вирусной инфекции у внезапно умерших детей.

Цель исследования: совершенствование диагностических предикторов развития внезапной смерти грудных детей на основании изучения роли инфекционных агентов.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализирована частота развития синдрома внезапной смерти грудных детей и других причин младенческой смертности в Донецкой области за период с 2000 по 2020 г. Проведен ретроспективный анализ 120 историй развития внезапно умерших детей, включая карты беременных и истории родов их матерей, результаты аутопсии внезапно умерших детей и патоморфологического исследования. По клинко-морфологическим признакам исследованные случаи внезапной смерти детей до года были разделены на 3 группы; 1-ю группу составили

26 умерших детей без клинических и патологоанатомических признаков заболевания. В этих случаях в качестве основного диагноза констатировали «истинный» синдром внезапной смерти грудных детей; во 2-ю группу вошли 47 внезапно умерших детей, у которых перед смертью отмечались минимально выраженные клинические, а при патологоанатомическом исследовании морфогистологические признаки острой респираторной вирусной инфекции, которые, однако, оказались недостаточным аргументом для объяснения наступившего летального исхода; 3-ю группу составили 47 скоропостижно умерших детей, у которых имеющиеся клинко-лабораторные данные и обнаруженные патологоанатомические признаки были достаточными для объяснения причины летального исхода и наступления смерти.

Для изучения морфологических особенностей органов и систем детей первого года жизни, умерших вне лечебных учреждений, нами проанализированы данные макроскопического и гистоморфологического исследования органов, полученные на основе анализа актов судебно-медицинской экспертизы умерших детей.

Проанализированы частота распределения и типы вирусов, обнаруженных в ходе иммуноферментного анализа и при анализе полимеразной цепной реакции у обследованных внезапно умерших детей первого года жизни. По результатам иммуноферментного анализа было проведено сопоставление частоты выявления специфических антител к конкретным респираторным вирусам с установлением частоты положительных результатов иммунофлюоресцентного исследования. Посевы материала брались из слизистых оболочек полости рта, полости носа, конъюнктивы, гортани, трахеи, прямой кишки. Исследуемый материал отправлялся в лабораторию для идентификации возбудителя в течение 2 сут после смерти.

Полученные результаты проанализированы с помощью параметрических и непараметрических методов медико-биологического статистического анализа. При описании результатов исследования для количественных характеристик приводили значения среднего арифметического (M) и ошибку среднего (m). Для качественных характеристик использовали описательную статистику по показателю частоты признака (%) и стандартной ошибки ($\%m$) с указанием доверительного интервала, который рассчитывали с использованием метода углового преобразования Фишера. Стандартную ошибку рассчитывали для точности доверительного интервала, уменьшения погрешностей и истинного значения параметра совокупности. При сравнении средних значений показателей различных выборок применяли критерий Стьюдента (нормальный закон распределения, количественные признаки), критерий Вилкоксона (распре-

деление отличается от нормального, количественные признаки), метод углового преобразования Фишера (сравнение частоты качественных признаков). Отличие считали статистически значимым при $p < 0,05$. При сравнении качественных признаков использовали критерий χ -квадрат Пирсона (χ^2) для упорядоченных градаций. Статистический анализ результатов исследований проведен в пакете программ MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004).

Результаты и обсуждение

Анализ частоты синдрома внезапной смерти грудных детей за последние 20 лет показал, что средний показатель в Донецкой области составил 3,5 случая на 10 тыс живых новорожденных. Тенденцию к повышению смертности от синдрома внезапной смерти грудных детей можно объяснить отсутствием полноценного внедрения существующих профилактических мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях Донецкой области и тем, что в последние годы объективно ухудшились социально-бытовые условия семей и условия ухода за ребенком первого года жизни, более низким социально-экономическим статусом семей, меньшей доступностью медицинской помощи и вредными выбросами в окружающую среду. Анализ структуры причин младенческой смертности в Донецком регионе показал, что синдром внезапной смерти грудных детей занимает 5-е место ($2,5 \pm 0,2\%$), опережая острую респираторную вирусную инфекцию ($1,6 \pm 0,1\%$) и существенно уступая заболеваниям перинатального периода ($43,6 \pm 0,5\%$), врожденным аномалиям развития ($25,1 \pm 0,4\%$), пневмониям ($8,5 \pm 0,3\%$) и инфекционным заболеваниям ($7,8 \pm 0,3\%$).

Дети 1-й и 2-й групп ($57,7 \pm 9,7$ и $72,3 \pm 6,5\%$ соответственно), по сравнению с детьми 3-й группы ($29,1 \pm 6,1\%$), умирали внезапно достоверно чаще в осенне-зимний период, что может свидетельствовать о реальной связи с общим подъемом уровня респираторной вирусной инфекции и понижением температуры окружающей среды. Сезонное распределение внезапной смерти грудных детей в значительной мере совпадает с сезонностью подъема респираторных заболеваний. Однако осенне-зимняя сезонность не объясняет внезапную смерть детей 1-й группы («истинный» синдром внезапной смерти грудных детей), у которых не отмечались клинические и морфологические признаки острой респираторной вирусной инфекции.

При анализе время наступления смерти в течение суток у детей 1-й и 2-й групп оказалось, что она чаще отмечалась преимущественно в ночные часы ($92,3 \pm 5,2$ и $95,7 \pm 2,9\%$ соответственно). Вероятно, это обусловлено тем, что у ребенка с незрелой регуляцией различные формы апноэ и отсутствие рефлексов возникают во время REM-фазы сна (фазы быстрого сна), которая у детей длиннее, чем у взрослых [4]. Естественным

провоцирующим воздействием, способным усугубить расстройство дыхания во сне, служит респираторная вирусная инфекция. В этих условиях на фоне выявляемых признаков недоношенности и незрелости у внезапно умерших детей 2-й группы даже минимальный инфекционный воспалительный процесс вызывает нарушение носового дыхания вплоть до его полного прекращения.

Исследования ряда физиологических особенностей обследованных детей грудного возраста указывают на то, что внезапно умершие дети не всегда были совершенно здоровыми в периоде, непосредственно предшествовавшем смерти. При анализе частоты клинических симптомов за 1–3 сут до смерти установлено, что смерть всех умерших от «истинного» синдрома внезапной смерти грудных детей наступила без предшествовавших проявлений признаков болезни. Однако у всех детей 2-й группы наблюдались признаки, свидетельствующие о минимально выраженной вирусной инфекции в виде конъюнктивита, покашливания, ринореи, затруднения носового дыхания, диспепсических явлений. При этом родители к педиатру не обращались.

Скоропостижная смерть у детей 3-й группы наступила на фоне тяжелых инфекционных ранее своевременно не диагностированных заболеваний (менингококковая инфекция, острый гнойный менингоэнцефалит, острый лептоменингит, энцефалит, генерализованная острая респираторная вирусная инфекция, вирусно-бактериальная инфекция, цитомегаловирусная инфекция). Согласно данным, представленным в табл. 1, у детей 3-й группы по сравнению с внезапно умершими детьми 2-й группы достоверно чаще констатированы вялость, отсутствие аппетита, рвота, повышение температуры тела, немотивированное беспокойство, срыгивания, крик, диарея, апноэ, сыпь, судороги ($p < 0,05$).

Смерть у детей 3-й группы наступала в результате угрожающих жизни состояний. Так, в случаях нейротоксического шока, отека головного мозга и легких, острой надпочечниковой недостаточности, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Таким образом, частота тяжелых клинических признаков заболевания за 1–3 сут до смерти была достоверно выше у детей, скоропостижно умерших от угрожающих жизни состояний (3-я группа), чем у внезапно умерших с минимально выраженными клиническими и морфологическими признаками острой респираторной вирусной инфекции (2-я группа).

Выполненный общий анализ крови за 2–4 нед до смерти у детей 2-й группы свидетельствовал об изменениях в пользу острой респираторной вирусной инфекции ввиду обнаружения лейкопении и относительного лимфоцитоза на фоне умеренного снижения количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема.

В табл. 2 представлены частота распределения и типы вирусов, обнаруженных у обследованных внезапно умерших детей первого года жизни. Согласно исследованию распределения вирусов в 47 (64,4±4,2%) из 73 случаев смерти детей 1-й и 2-й групп выявлялись различные типы вирусов в органах дыхания. При этом у детей 1-й группы результат анализа был положительным

в 4 (15,4±3,1%) из 26 случаев, а у детей 2-й группы в 43 (91,5±4,1%) случаях.

Наряду с разницей по частоте, мы определяли различные виды возбудителей. Среди умерших 1-й группы чаще всего выявляли антигены респираторно-синцитиального вируса, обладающие избирательной тропностью к эпителию нижних дыхательных путей (бронхиол и альвеол). Во 2-й группе в 50% слу-

Таблица 1. Частота и характер клинических проявлений накануне смерти у обследованных детей 2-й и 3-й групп ($M \pm m$)
Table 1. The frequency and nature of clinical manifestations on the eve of death in the examined children of groups 2 and 4 ($M \pm m$)

Клинические симптомы	2-я группа (n=47)		3-я группа (n=47)		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Покашливание	31	66,0±6,9*	23	48,9±7,3	5,9
Конъюнктивит	34	72,3±6,5	40	85,1±5,2	3,2
Нарушение носового дыхания	10	19,2±7,7	28	59,6±7,2*	15,0
Срыгивания	12	25,5±6,4	38	80,9±5,7*	19,2
Рвота	5	10,6±4,5	44	80,0±5,4*	48,9
Немотивированное беспокойство	5	10,6±4,5	42	89,4±4,5*	44,1
Крик	4	8,5±4,1	31	66,0±6,9*	25,8
Отсутствие аппетита	12	25,5±6,4	40	85,1±5,2*	37,3
Вялость	9	19,1±5,7	33	70,2±6,7*	63,4
Сонливость	9	19,1±5,7	33	70,2±6,7*	63,4
Судороги	0	2,0±2,0	15	31,9±6,8*	15,0
Нерегулярность дыхания во время сна	15	31,9±6,8	27	57,4±7,2*	5,9
Сыпь	4	8,5±4,1	25	53,2±7,3*	17,0
Апноэ	2	4,3±2,9	27	57,4±7,2*	25,0
Повышение температуры тела выше 37 °C	0	2,0±2,0	44	93,6±3,6*	66,1

Примечание. * — различие между соответствующим показателем 2-й и 3-й групп достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 2. Частота выявления возбудителей у обследованных детей ($M \pm m$)
Table 2. The frequency of pathogens detection in the examined children ($M \pm m$)

Возбудитель	1-я группа (n=26)		2-я группа (n=47)		3-я группа (n=47)		p		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	1, 2	1, 3	2, 3
Аденовирус	1	3,8±3,8	23	48,9±7,3	5	9,1±3,9	<0,05	>0,05	<0,05
Респираторно-синцитиальный вирус	2	7,7±5,2	12	25,5±6,4	8	17,0±5,5	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус парагриппа	1	3,8±3,8	5	10,6±4,5	4	7,3±3,5	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус гриппа	0	0	1	2,1±2,1	11	23,4±6,2	>0,05	<0,05	<0,05
Энтеровирус	0	0	2	4,3±2,9	5	10,6±4,5	>0,05	<0,05	>0,05
Микоплазма	0	0	3	6,4±3,6	3	6,4±3,6	>0,05	>0,05	>0,05
Цитомегаловирус	0	0	0	0	5	10,6±4,5	>0,05	<0,05	<0,05
Золотистый стафилококк	0	0	0	0	3	6,4±3,6	>0,05	>0,05	<0,05
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	0	1	2,1±2,1	>0,05	>0,05	>0,05
Кишечная палочка	0	0	0	0	2	4,3±2,9	>0,05	>0,05	>0,05
Сочетание возбудителей	0	0	3	6,4±3,6	10	21,3±6,0	>0,05	<0,05	>0,05
Всего	4	15,4±7,1	43	91,5±4,1	47	100	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. Различия между соответствующими показателями 1-й, 2-й и 3-й групп достоверны ($p < 0,05$).

чаев обнаружены антигены аденовируса, обладающие тропностью к лимфоидной ткани, и у каждого четвертого — респираторно-синцитиальный вирус. С меньшей частотой регистрировали вирус парагриппа и вирус гриппа, энтеровирус и микоплазму. Вирусно-вирусная ассоциация имела у 3 (6,4%) больных. Таким образом, если во 2-й группе установлены различные виды возбудителей, в том числе атипичные и энтеральные, то среди умерших от «истинного» синдрома внезапной смерти детей грудного возраста обнаружены только пневмотропные возбудители.

У умерших детей 3-й группы чаще выявлялись вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирус, цитомегаловирусы. Сочетание возбудителей у одного и того же скоропостижно умершего наблюдалось в 21,3% случаев. Бактериальная флора выявлялась в 6 (12,8%) случаях (*Proteus vulgaris*, кишечная палочка, стафилококк).

По данным иммуноферментного анализа, у детей 2-й группы чаще обнаруживались специфические антитела против вируса гриппа — у 7 (14,9%) из 47 обследованных и против респираторно-синцитиального вируса — 4 (8,5%) из 47 проанализированных наблюдений. У детей 3-й группы чаще обнаруживались специфические антитела против вируса гриппа — в 37 (78,7%) из 47 изученных наблюдений, что было статистически достоверно чаще, чем у детей 2-й группы с положительным результатом иммунофлюоресцентного исследования ($p < 0,05$). Аналогично специфические антитела против респираторно-синцитиального вируса выявлялись достоверно чаще у детей 3-й группы, чем у умерших 2-й группы — в 22 (46%) из 47 проанализированных наблюдений ($p < 0,05$). Специфические антитела по данным иммуноферментного анализа отсутствовали у детей 1-й группы, но выявлялись положительные результаты иммунофлюоресцентного исследования (у 4 из 26 наблюдений, 15,4%).

Частота обнаружения различных инфекционных возбудителей среди внезапно умерших детей составила 64,4% (47 из 73 случаев). При этом «истинный» синдром внезапной смерти грудных детей отмечен только в 4 (15,4%) из 26 случаев. Примечательно, что среди умерших от «истинного» синдрома внезапной смерти грудных детей определялись исключительно пневмотропные (респираторные) антигены, в частности респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа и аденовируса.

При аутопсии у внезапно умерших детей на фоне острой респираторной вирусной инфекции (2-я группа) макроскопические признаки пневмонии отсутствовали. Чаще всего их локализация ограничивалась носоглоткой, трахеей, изредка крупными бронхами. В редких случаях отмечалось вовлечение в процесс легких, однако общая площадь поражения легочной ткани не была настолько обширной, чтобы расценить респираторную недостаточность в качестве

основной причины смерти ребенка. Наряду с этим, обнаруживаемые признаки нарушения микроциркуляции не включали компоненты, характерные для инфекционно-токсического шока или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В то же время микроскопическое исследование у 39 из них в 83,0% случаев выявило признаки катарального трахеобронхита, фокальный фибриноидный некроз гортани и трахеи — в 13 (27,7%) случаях и фокальное интраэпителиальное воспаление этих органов — в 48,9%. Ателектаз и эмфизема легких констатированы в 25,5% случаев. Признаки катарально-десквамативной пневмонии установлены в 31,9%, геморрагической пневмонии — в 6,4%, причем с незначительной площадью поражения, что в целом не могло привести к дыхательной недостаточности и послужить причиной смерти грудного ребенка. Кроме того, в легких обнаруживались очаговые интерстициальные лимфоидные инфильтраты (25,5%), которые встречались и в бронхах, описываемые в литературе как «бронхоассоциированная лимфоидная ткань». У 27,7% умерших детей этой группы имелись признаки умеренного воспаления слизистой оболочки в бронхиолах.

В целом следует констатировать, что изменения, обнаруженные в легких у внезапно умерших детей 2-й группы, оказались явно недостаточными для объяснения причины смерти. Важно подчеркнуть отмеченный параллелизм между степенью выраженности морфологических изменений в органах дыхания, с одной стороны, и длительностью и степенью выраженности клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции накануне смертельного исхода — с другой ($r = 0,35$; $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов [7]. По данным литературы, внезапной смерти грудного ребенка нередко предшествуют различной степени выраженности, а поэтому не всегда замеченные при жизни симптомы вирусного поражения различных отделов органов дыхания, а при патологоанатомическом исследовании, в том числе с изучением характера гистоморфологических и особенно специальных лабораторных данных, исследователи обнаруживают патогномичные признаки вирусного поражения респираторной системы [2, 7].

Сочетание врожденной недостаточности иммунноэндокринной системы (возможно, транзиторной, по мере созревания органов) с неадекватной реакцией организма даже на минимальное внешнее воздействие любой природы (инфекционной) создает условия для самых неблагоприятных последствий. Однако, как явствует из приведенных данных, острая респираторная вирусная инфекция существенно отличается от укладываемой в концепцию «классического» течения, при которой ведущими звеньями патогенеза служат дыхательная недостаточность и токсикоз.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование подтверждает, что в генезе внезапной смерти грудных детей, наряду с ролью социально-экономических,

медико-биологических факторов, совершенно очевидно негативное влияние инфекционных агентов, при этом инфекционный возбудитель действует как триггер и провоцирует внезапную смерть грудных детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кулага О.И. Синдром внезапной смерти новорожденных: этиология, патогенез, современные диагностические подходы и методы профилактики. *Анналы аритмологии* 2009; 2: 12–23. [Bokerija L.A., Bokerija O.L., Kulaga O.I. Syndrome of sudden death of newborns: etiology, pathogenesis, modern diagnostic approaches and methods of prevention. *Annaly aritmologii* 2009; 2: 12–23 (in Russ.)]
2. Zubov L.A., Bogdanov Yu.M., Val'kov A.Yu. Синдром внезапной детской смерти. Медицина неотложных состояний 2007; 2(9): 114–124. [Zubov L.A., Bogdanov Yu.M., Val'kov A.Yu. Syndrome of sudden children's death. *Medit-sina neotlozhnykh sostoyanii* 2007; 2(9): 114–124. (in Russ.)]
3. Кельмансон И.А. Факторы риска и особенности поведения детей, угрожаемых по развитию синдрома внезапной смерти младенцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2007; 4: 60–64. [Kel'manson I.A. Risk factors and features of behavior of the children threatened on development of a syndrome of sudden death of babies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2007; 4: 60–64. (in Russ.)]
4. Кельмансон И.А. Факторы риска нарушений сна и синдрома внезапной смерти младенцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 1: 96–99. [Kel'manson I.A. Risk factors of sleep disorders and syndrome of sudden death of babies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2010; 1: 96–99. (in Russ.)]
5. Кравцова Л.А. Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 2: 60–67. [Kravcova L.A. Modern aspects of a syndrome of sudden death of children of chest age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2010; 2: 60–67. (in Russ.)]
6. Нагорная Н.В., Конопко Н.Н., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. Эпидемиология, предполагаемые факторы риска и принципы профилактики синдрома внезапной смерти детей грудного возраста. *Здоровье ребенка* 2007; 1: 71–76. [Nagornaja N.V., Konopko N.N., Pshenichnaja E.V., Bordjugova E.V. Epidemiology, estimated risk factors and principles of prevention of a syndrome of sudden death of children of chest age. *Zdorov'e rebenka* 2007; 1: 71–76. (in Russ.)]
7. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Яцык Г.В. Острая респираторная вирусная инфекция и синдром внезапной смерти у детей раннего возраста. *Пульмонология* 2002; 5: 6–9. [Nisevich L.L., Talalaev A.G., Jacyk G.V. Acute respiratory viral infection and syndrome of sudden death at children of early age. *Pul'monologiya* 2002; 5: 6–9. (in Russ.)]
8. Thompson J.M.D., Tanabe K., Moon R.Y., Mitchell E. A., McGarvey C., Tappin D. et al. Duration of Breastfeeding and Risk of SIDS. An Individual Participant Data Meta-analysis. *Pediatrics* 2017; 140(5): e20171324. DOI: 10.1542/peds.2017–1324

Поступила: 18.04.20

Received on: 2020.04.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Междисциплинарная программа ранней реабилитации новорожденных с расщелиной губы и неба

А.А. Мамедов^{1,2}, Н.А. Геппе¹, А.А. Скакодуб¹, Ю.О. Волков², С.А. Паршикова², Н.В. Горлова¹, Л.А. Мазурина^{1,2}, О.В. Дудник¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

Interdisciplinary approach to early rehabilitation of newborns with cleft lip and cleft palate

A.A. Mamedov^{1,2}, N.A. Geppe¹, A.A. Skakodub¹, Yu.O. Volkov², S.A. Parshikova², N.V. Gorlova¹, L.A. Mazurina^{1,2}, O.V. Dudnik¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Speransky Children's City Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia

Обсуждается междисциплинарное взаимодействие педиатров, хирургов, ортодонтот, анестезиологов и оториноларингологов в комплексной реабилитации новорожденных с двусторонней расщелиной губы и неба.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения новорожденных с двусторонней расщелиной губы и неба за счет предварительной ортодонтической подготовки.

Характеристика детей и методы исследования. Проведены комплексная диагностика и лечение 32 пациентов с полной двусторонней расщелиной губы и неба. Пациенты были разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе ($n=16$) кормление новорожденных осуществлялось при помощи анатомической соски, во 2-й подгруппе ($n=16$) новорожденные проходили предхирургическую ортодонтическую подготовку с использованием индивидуальных obturators.

Результаты. Показано, что раннее предхирургическое ортодонтическое вмешательство с применением индивидуальных obturators позволяет нормализовать грудное вскармливание у новорожденных. Доказано, что междисциплинарное взаимодействие врачей смежных специальностей позволяет провести комплексную диагностику, консультирование и хирургическое лечение новорожденных с двусторонней расщелиной губы и неба.

Заключение. Предлагаемая программа может быть полезна врачам всех педиатрических профилей. Разработка комплексного подхода в период новорожденности позволяет специалистам реализовать грамотное поэтапное лечение пациентов от момента рождения до 18 лет.

Ключевые слова: новорожденные, двусторонняя расщелина губы и неба, хейлопластика, педиатрия, кормление, ортодонтия.

Для цитирования: Мамедов А.А., Геппе Н.А., Скакодуб А.А., Волков Ю.О., Паршикова С.А., Горлова Н.В., Мазурина Л.А., Дудник О.В. Междисциплинарная программа ранней реабилитации новорожденных с расщелиной губы и неба. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 71–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-71-75

The article discusses the interdisciplinary interaction of pediatricians, surgeons, orthodontists, anesthesiologists, and otorhinolaryngologists in the complex rehabilitation of newborns with bilateral cleft lip and palate.

Purpose. The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of newborns with bilateral cleft lip and palate due to preliminary orthodontic treatment.

Characteristics of children and research methods. A comprehensive diagnosis and treatment of 32 patients with a diagnosis of complete bilateral cleft lip and palate were carried out. The patients were divided into two subgroups. In the first subgroup ($n=16$), newborns were fed using an anatomical nipple; in the second subgroup ($n=16$), newborns underwent presurgical orthodontic treatment using individual obturators.

Results. Early presurgical orthodontic intervention with the use of individual obturators allows normalizing the process of breastfeeding in newborns. It is proved that the interdisciplinary interaction of doctors of related specialties allows for a comprehensive diagnosis, counseling and subsequent surgical treatment of newborns with bilateral cleft lip and palate.

Conclusion. The proposed approach can be useful for doctors of all pediatric profiles. The development of an integrated approach in the newborn period allows specialists to implement a competent step-by-step treatment of patients from birth to 18 years old.

Key words: newborns, bilateral cleft lip and palate, cheiloplasty, pediatrics, feeding, orthodontics, obturator.

For citation: Mamedov A.A., Geppe N.A., Skakodub A.A., Volkov Yu.O., Parshikova S.A., Gorlova N.V., Mazurina L.A., Dudnik O.V. Interdisciplinary approach to early rehabilitation of newborns with cleft lip and cleft palate. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 71–75 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-71-75

Расщелина губы и неба — одно из наиболее распространенных врожденных орофациальных дефектов. Количество детей, рожденных с расщелиной губы и неба, в среднем составляет от 1:500 до 1:1000 новорожденных. По результатам мониторинга в 2016 г. в структуре всех врожденных пороков развития врожденная расщелина губы и неба составила 15,4% и заняла первое место среди других поро-

ков развития. Среди них самой тяжелой формой признана двусторонняя расщелина губы и неба, которая встречается реже (15–25%), чем другие формы [1–3].

Главная задача, стоящая перед специалистами, — восстановление функциональной целостности челюстно-лицевой области, что определяет улучшение качества жизни ребенка и родителей, уменьшение неблагоприятных последствий на состояние здоровья

ребенка, снятие психологического напряжения, достижение эстетического результата. Для этого требуется своевременное вмешательство специалистов не только хирургического профиля, но и педиатров, ортодонтот, а также врачей смежных специальностей.

Анатомический дефект у больных с расщелиной губы и неба приводит к функциональным нарушениям. У новорожденного с расщелиной губы и неба прежде всего нарушается функция сосания и питания [2–5]. Полноценное питание является важнейшим аспектом, обеспечивающим рост и развитие ребенка. В настоящее время остается актуальной проблема дефицита массы тела у новорожденных с данной патологией, связанная с затруднением полноценного вскармливания, вызванного тем, что полость носа имеет широкое сообщение с полостью рта. Кормление может сопровождаться аспирацией, нарушением дренажной функции, инфицированием, что в дальнейшем способствует патологическим изменениям двигательной функции мерцательного эпителия, повторным и хроническим инфекциям [6–8].

У детей, рожденных с расщелиной губы и неба, наблюдается нарушение функций сосания, глотания и дыхания, носовая регургитация пищи, аэрофагия не осуществляется необходимый при сосании груди

или искусственном вскармливании уровень всасывания и сжатия [4]. Недостаточность полноценного питания приводит к нарушению роста и развития, вызывает задержки в хирургическом восстановлении и может иметь долгосрочные негативные последствия для когнитивного развития.

По данным литературы, почти 43% младенцев с расщелиной губы и неба имеют риск развития осложнений в связи с отставанием по массе тела [2, 9, 10]. Кормление через бутылочку и с помощью зонда не позволяет добиться нужного набора массы тела, необходимой для осуществления общего обезболивания на этапе первичной хирургической операции хейлопластики. Это одна из неотложных проблем, которую необходимо решать в первые месяцы жизни. Особое значение приобретает раннее предхирургическое ортодонтическое вмешательство с целью создания условий для получения должного объема питания с первых недель жизни детей с данной патологией [11–14].

Цель исследования: повышение эффективности лечения новорожденных с двусторонней расщелиной губы и расщелиной неба за счет предварительной ортодонтической подготовки.

Характеристика детей и методы исследования

Проведены комплексная диагностика и лечение 32 пациентов с диагнозом: полная двусторонняя расщелина губы и неба. Пациенты были разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе ($n=16$) кормление новорожденных осуществлялось при помощи анатомической соски; во 2-й подгруппе ($n=16$) новорожденные проходили предхирургическую ортодонтическую подготовку с использованием индивидуальных obturators, что давало возможность осуществлять грудное вскармливание. Всем детям проводили общепринятое клинико-лабораторное обследование:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- оценка педиатром соматического состояния пациента;
- проведение фотометрического анализа (рис. 1);
- осмотр стоматологом челюстно-лицевой области с оценкой формы и строения черепа, состояния мягких тканей, преддверия рта и собственно полости рта, состояния беззубых альвеолярных отростков;
- антропометрическое исследование ортодонтом диагностических моделей;
- консультации отоларинголога, хирурга и анестезиолога;
- составление комплексного плана лечения.

Таким образом, осуществлялся междисциплинарный подход к ведению детей. Следует отметить, что двусторонняя расщелина губ и неба в большинстве случаев сопровождается отоларингологической патологией, такой как небо-глочная недостаточность, которая проявляется не сразу, а ближе к году жизни ребенка.

После комплексного обследования у всех 32 пациентов с двусторонней расщелиной губы и неба была

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Мамедов Адиль Аскерович — д.м.н., проф., зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-7257-0991 e-mail: mmachildstom@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686 Скакодуб Алла Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0735-0583

Горлова Наталья Вячеславовна — соискатель кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8537-3970

Мазурина Лина Адилевна — к.м.н., доц. кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; врач-ортодонт отделения челюстно-лицевой хирургии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-0841-1843

Дудник Олеся Викторовна — к.м.н., доц. кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-7150-9216

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Волков Юрий Олегович — к.м.н., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-2169-9717

Паршикова Светлана Александровна — к.м.н., врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-1029-9264 123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

выявлена необходимость первичной хейлопластики с предварительной подготовкой, так как необходимо было добиться нужной массы тела детей для возможности осуществления общего обезболивания на этапе первичной хирургической операции.

Пациентам 1-й подгруппы кормление осуществляли традиционным путем при помощи анатомической соски. У пациентов 2-й подгруппы проводили следующий протокол ортодонтического лечения:

- снятие оттиска с верхней челюсти;
- изготовление диагностической модели;
- на основании диагностической модели изготавливали индивидуальную ложку (рис. 2), которая в дальнейшем позволяла получить точный оттиск для моделирования индивидуального obturatora;
- снятие повторного точного оттиска, изготовление диагностической модели;
- моделирование ортодонтического пластинчатого obturatora (рис. 3);
- фиксация obturatora в полости рта (рис. 4); для исключения риска аспирации аппарата его фиксировали при помощи атравматичной нити.

После достижения младенцами необходимой массы тела пациентам обеих групп была проведена первичная хейлопластика по методу Мамедова [2].

Результаты и обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали необходимость комплексной междисциплинарной диагностики и последующей беседы педиатров, хирургов, ортодонтот и врачей смежных специальностей с родителями новорожденных детей с данной патологией. Кормление новорожденных с расщелиной губы и неба в первые часы и дни после рождения требует особенно быстрых и четких рекомендаций врачей [6, 8]. В данной ситуации родители обычно слишком огорчены и растеряны. Им бывает сложно даже сформулировать вопросы. Поэтому так важно проведение обследования, консультации, лечения и психологической поддержки детей с данной патологией [1, 2, 14].

Данные исследования показали, что у всех 32 (100%) детей после рождения отмечался резкий дефицит массы тела, не позволяющий провести наркоз для оказания первичного хирургического вмешательства. В ходе работы при опросе родителей детей с данной патологией выявлено, что 100% матерей нуждались в специальном обучении навыкам кормления и уходу за полостью рта ребенка.

Клинические и биометрические данные пациентов 1-й подгруппы, кормление которых осуществлялось с помощью анатомических сосок, продемонстрировали, что в 87,5% случаев (14 пациентов) не удавалось наладить полноценное кормление. Когда молоко/смесь попадало в ротовую полость ребенка, некоторое его количество забрасывалось в нос, так как соска не создавала полной изоля-

ции ротовой от носовой полости. Вследствие этого дети были беспокойными, часто плакали и отказывались от кормления. На этом фоне в желудок попадало большое количество воздуха, что приводило к таким нарушениям, как колики, срыгивание пищей, в некоторых случаях к необильной рвоте. Беспокойство детей передавалось родителям и создавался порочный круг. Все эти факторы не давали возможности быстрого и эффективного набора массы тела у данных пациентов, вследствие чего хирургическое вмешательство откладывалось на продолжительное время. И только у 2 (12,5%) новорожденных 1-й подгруппы удалось быстро



Рис. 1. Фотометрический анализ лица: профиль (а), анфас (в).

Fig. 1. Photometric analysis of the face: profile (a, б), full face (в).

и эффективно наладить питание и прибавку массы тела. Мы связываем это с тем, что у данных родителей это были не первые дети и мануальные навыки кормления уже имелись.

Данные пациентов 2-й подгруппы, которым были изготовлены индивидуальные ортодонтические obturаторы, показали, что у всех 16 (100%) новорожденных удалось наладить кормление. Следует отметить, что у 15 (93,75%) пациентов осуществлялось полноценное грудное вскармливание, у 1 новорожденного — искусственное вскармливание с использованием бутылочки с анатомической соской вследствие отсутствия молока у матери. Новорожденные 2-й подгруппы, находящиеся на грудном вскармливании, отличались спокойным поведением и продолжительным сном. Естественное вскармливание благотворно влияло на нервную систему ребенка, делая его более спокойным [6]. Эмоциональный контакт с матерью, тесная связь с ней — все это создавало благоприятный фон между малышом и родителями.

Данные многочисленных исследований демонстрируют, что кормящая мать испытывает радость и удовлетворение от кормления, она более уравновешена и гармонична. Грудное вскармливание оказывает положительное воздействие на ее нервную систему, что также передается малышу [6, 7]. Кроме того, важно, что когда ребенок сосет грудь, он активно работает нижней челюстью и языком

и эти движения стимулируют физиологический рост и развитие челюстей. Нижняя челюсть опускается и выдвигается вперед, а язык совершает волнообразные движения во время сосания, в этот момент также задействованы мышцы языка, дна ротовой полости, мимические мышцы [4, 13]. Важнейшим для здорового развития челюстно-лицевой области является то, что во время сосания груди ребенок учится физиологически правильному движению языка [2, 6].

Таким образом, опыт педиатров и стоматологов мирового масштаба, а также последние научные исследования в области педиатрии, стоматологии и ортодонтии определяют грудное вскармливание как защитный фактор против различных общесоматических приобретенных патологий и аномалий прикуса.

При тяжелых формах расщелин неба, таких как двусторонняя расщелина, своевременное ортодонтическое лечение на ранних этапах позволяет контролировать и стимулировать развитие верхней челюсти, обеспечивая гармоничное взаимоотношения зубных дуг на ранних стадиях роста челюстей. Предоперационное ортодонтическое лечение создает благоприятные условия для проведения наркоза и последующей пластики неба.

Данное исследование доказывает, что хейлопластика по Мамедову в период новорожденности способствует нормализации и восстановлению функции сосания у новорожденных с двусторонней расщелиной губы и неба. Нормализация взаиморасположения фрагментов верхней челюсти создает благоприятные условия для нормального вскармливания ребенка, в том числе методом грудного вскармливания, что способствует заживлению послеоперационной раны, нормализации набора массы тела и улучшает качество жизни семьи в целом.

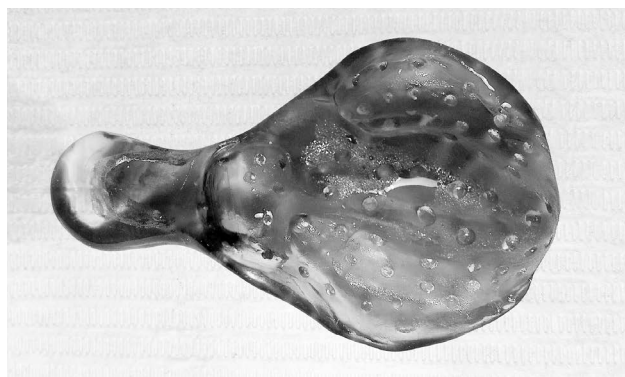


Рис. 2. Индивидуальная ортодонтическая оттисковая ложка.
Fig. 2. Individual orthodontic impression tray.



Рис. 3. Ортодонтический пластинчатый obturator.
Fig. 3. Orthodontic plate obturator.



Рис. 4. Ортодонтический пластинчатый obturator зафиксирован в полости рта.
Fig. 4. Orthodontic plate obturator is fixed in the oral cavity.

Заключение

Таким образом, междисциплинарное взаимодействие педиатров, хирургов, ортодонтот, анестезиологов и оториноларингологов позволяет провести комплексную диагностику, консультирование и последующее лечение новорожденных с двусторонней расщелиной губы и неба. Разработка комплексного подхода в период новорожденности позволяет реализовать специалистам грамотное обоснованное поэтапное лечение от момента рождения пациента.

Данные исследования наглядно показывают, что раннее предхирургическое ортодонтическое

лечение с применением индивидуальных obturators позволяет нормализовать грудное вскармливание у новорожденных, что способствует проведению хирургического вмешательства. Введение в полость рта индивидуальных obturators, помимо подготовки к оперативному лечению, позволяет нормализовать процесс кормления, закрепить сосательный рефлекс, наладить эмоциональный контакт матери с ребенком, так как тесная связь с ней создает благоприятный фон между малышом и родителями, тем самым оказывая благотворное влияние на нервную систему ребенка и его дальнейшее развитие.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Арсенина О.И., Малашенкова Е.И., Пашченко С.А. Алгоритм ортодонтического лечения пациентов с врожденной расщелиной губы, неба и альвеолярного отростка до и после костной аутопластики. *Стоматология* 2017; 5: 62–65. [Arsenina O.I., Malashenkova E.I., Pashchenko S.A. Algorithm of orthodontic treatment of patients with congenital cleft lip, palate and alveolar process before and after bone autoplasty. *Stomatologiya* 2017; 5: 62–65. (in Russ.)] DOI: 10.17116/stomat201796562–65
2. Mamedov Ad.A., MacLennan A.B., Blinder Z.A., Mazurina L.A. Surgical treatment of children with cleft lip and palate in newborn period, Transactions of 10th World Cleft Lip and Palate Congress (ICPF) Diagnosis, Prevention, Genetics and Mamegement of Cleft and Craniofacial Deformities. Current Techniques, research and Future directions, 24–28 October, 2016; Chenna, India p. 117
3. Lin L., Zhang R., Mazzaferro D., Hoppe I., Perl R., Swanson J. et al. Infuence of repaired cleft lip and palate on layperson perception following orthognathic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2018; 142(4): 1012–1022. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004778
4. Богородицкая А.В., Радциг Е.Ю., Притыко А.Г., Сарафанов М.Е. Состояние полости носа и околоносовых пазух у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба. *Вестник оториноларингологии* 2015; 80(6): 19–21. [Bogoroditskaya A.V., Radzig E.Yu., Prityko A.G., Sarafanov M.E. Condition of the nasal cavity and paranasal sinuses in children with congenital cleft of the upper lip and palate. *Vestnik otorinolaringologii* 2015; 80(6): 19–21. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201580519–21
5. Visser E.E., Kruger E.E., Kritzing A.M. Feeding difficulties in infants with unrepaired cleft lip and palate and HIV-exposure. *African Health Scie* 2018; 18(4): 1098–1108. DOI: 10.4314/ahs.v18i4.31
6. Панфилова В.Н. Размышления педиатра о вскармливании младенцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 100–104. [Panfilova V.N. Pediatrician's thoughts about infant feeding. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2020; 65(1): 100–104. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–100–104
7. Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(3): 37–49. [Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V. Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2019; 64(3): 37–49. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–37–50
8. Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Тоболева М.А. Новые тенденции в назначении прикорма: теория и практика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(2): 117–122. [Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmoshinskaya M.V., Toboleva M.A. New trends in complementary feeding: theory and practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2019; 64(2): 117–122. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–2–117–122
9. Гричанюк Д.А., Чуйкин С.В., Давлетшин Н.А., Макушева Н.В. Хирургическое лечение врожденной расщелины верхней губы у детей. *Проблемы стоматологии* 2018; 14(1): 99–105. [Grechanyk D.A., Chuikin S. V., Davletshin N.A., Makusheva N.V. Surgical treatment of congenital cleft lip of children. *Problemy stomatologii* 2018; 14(1): 99–105. (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2077–7566–2018–000018
10. Arshad A.I., Alam M.K., Khamis M.F. Assessment of complete unilateral cleft lip and palate patients: Determination of factors effecting dental arch relationships. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 92: 70–74. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.11.006
11. Stock N.M., Ridley M., Guest E. Teachers' Perspectives on the impact of the Cleft lip and/or palate during the school years. *Cleft Palate-Craniofac J* 2019; 56(2): 204–209. DOI: 10.1177/1055665618770191
12. Бимбас Е.С., Блохина С.И., Меньшикова Е.В., Ершова О.Ю. Применение современных ортодонтических и хирургических технологий в комплексной реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка и неба. *Проблемы стоматологии* 2018; 17(4): 71–76. [Bimbас E.S., Blokhina S.I., Menshikova E.V., Yershova O.Yu. Application of modern orthodontic and surgical technologies in complex rehabilitation of children with congenital cleft of the upper lip, alveolar process and palate. *Problemy stomatologii* 2018; 17(4): 71–76 (in Russ.)] DOI: 10.18481/2077–7566–2018–14–4–71–76
13. Kaye A., Che C. Differences in weight loss and recovery after cleft lip and repair. *Cleft Palate-Craniofac J* 2019; 56(2): 196–203. DOI: 10.1177/1055665618774020

Поступила: 18.12.21

Received on: 2021.12.18

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.

Многообразие эффектов кремния диоксида коллоидного в лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей

А.М. Закирова¹, Р.А. Файзуллина¹, Т.Б. Мороз², Д.Т. Шаяпова², А.Г. Кадриев¹,
Э.Л. Рашитова¹, А.И. Ключкина¹, А.А. Кадриев¹, Н.М. Гильфанов¹

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

²ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18», Казань, Россия

Variety of effects of silicon dioxide colloid in the treatment of antibiotic-associated diarrhea in children

A.M. Zakirova¹, R.A. Faizullina¹, T.B. Moroz², D.T. Shayapova², A.G. Kadriev¹, E.L. Rashitova¹,
A.I. Klyushkina¹, A.A. Kadriev¹, N.M. Gilfanov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Central City Clinical Hospital N18, Kazan, Russia

Антибиотик-ассоциированная диарея представляет собой важный аспект педиатрии.

Цель исследования. Оценка эффектов кремния диоксида коллоидного в лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Материал и методы. С помощью параметрических и непараметрических методов анализа проанализированы данные 83 пациентов (основная группа — 41 ребенок, у которого применялся кремния диоксида коллоидного, и группа сравнения — 42 ребенка), средним возрастом $13,7 \pm 2,6$ года, с патологией нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит или внебольничная пневмония), у которых на фоне антибактериальной терапии развилась антибиотик-ассоциированная диарея. Результаты. При использовании кремния диоксида коллоидного у 75,6% детей диарея уменьшилась ко 2-му дню и прекратилась к 4-му дню (медиана 0 баллов). На фоне приема препарата на всем протяжении лечения отмечалось выраженное уменьшение в 3 раза всех показателей антибиотик-ассоциированной диареи. Оценка эффективности и безопасности препарата по данным врачей-исследователей составила 3,4 балла. Анализ субъективных данных переносимости препарата показал оценки «отлично» и «хорошо». На фоне полного курса лечения кремния диоксидом коллоидным отмечалось в 2 раза более выраженное снижение характеристик антибиотик-ассоциированной диареи.

Закключение. Представленные данные призваны обратить внимание педиатров на рациональное использование антибактериальной терапии, своевременную диагностику нежелательной лекарственной реакции в виде антибиотик-ассоциированной диареи и ее коррекцию. Изучаемый препарат показал высокую эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его в качестве симптоматической терапии диареи, развившейся на фоне применения антибиотиками в комплексной терапии заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: дети, диарея, энтеросорбент, кремния диоксид коллоидный.

Для цитирования: Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л., Ключкина А.И., Кадриев А.А., Гильфанов Н.М. Многообразие эффектов кремния диоксида коллоидного в лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 76–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-76-81

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a key aspect of pediatrics concerning antibiotic therapy

Purpose. The article aims at investigating the effects of colloidal silicon dioxide in the treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. **Materials and methods.** Using parametric and nonparametric methods of analysis, 83 patients were examined (treatment group — 41 children who used colloidal silicon dioxide and the control group — 42 children) of both sexes (mean age (13.7 ± 2.6) years) with pathology of the lower respiratory tract (acute bronchitis or community-acquired pneumonia), who developed AAD against the background of ABT.

Results. When using colloidal silicon dioxide in 75.6% of children, diarrhea decreased by the 2nd day and stopped by the 4th day (median — 0 points). Against the background of taking the drug throughout the treatment, there was a marked 3-fold decrease in all AAD values. The assessment of the efficacy and safety of the drug according to the data of medical researchers was 3.4 points. Analysis of subjective data on the tolerability of the drug showed «excellent» and «good». Against the background of the full course of treatment with colloidal silicon dioxide, a 2 times more pronounced decrease in the characteristics of AAD was noted.

Conclusion. The presented data are intended to focus the attention of pediatricians on the rational use of ABT, timely diagnosis of an unwanted drug reaction in the form of AAD and its correction. The studied drug showed high efficacy and safety, which makes it possible to recommend it as a symptomatic treatment of diarrhea that developed against the background of ABT treatment in the complex therapy of diseases of the lower respiratory tract in children.

Key words: children, diarrhea, enterosorbent, colloidal silicon dioxide.

For citation: Zakirova A.M., Faizullina R.A., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Rashitova E.L., Klyushkina A.I., Kadriev A.A., Gilfanov N.M. Variety of effects of silicon dioxide colloid in the treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 76–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-76-81

Рациональная антибактериальная терапия — важная составляющая терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно респираторного тракта, причем в педиатрической практике частота назначения антибиотиков в 3 раза превышает

таковую у взрослых [1]. Широкое и не всегда оправданное назначение антибактериальной терапии у детей в 25–97% не только чревато формированием антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, но и приводит к развитию разнообразных осложнений (аллер-

гические реакции, антибиотик-ассоциированной диареи и др.) [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю антибиотик-ассоциированной диареи (учащение стула более 3 раз в сутки, сопровождающееся увеличением его объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови) приходится 4,5–7% случаев [3, 4]. Практически все антибиотики даже при однократном приеме, независимо от дозы, способа и кратности введения, особенно активные в отношении анаэробов, способны вызывать антибиотик-ассоциированную диарею [5]. Среди механизмов развития диареи на фоне применения антибиотиков выделяют усиление перистальтики кишечника при приеме «защищенных» пенициллинов, содержащих клавулановую кислоту; мотилиноподобное действие макролидов на рецепторы кишечника; развитие осмотической диареи в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике; избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты кишечника [1].

Наибольшая угроза развития антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита отмечалась у пациентов, нуждающихся в длительном уходе, после проведения хирургических вмешательств. Напротив, частота развития антибиотикоассоциированного колита у пациентов, госпитализированных по поводу острых заболеваний, составляет не более

0,1–1% [1, 3]. Оценка тяжести антибиотик-ассоциированной диареи по частоте эпизодов диареи возможна только у детей старшего возраста: I степень диареи — это 2–3 эпизода стула в сутки, II степень — 4–6 эпизодов или стул несколько раз ночью, III степень — более 10 эпизодов диареи в сутки. Выраженные боли в животе встречаются редко, чаще болезненность выявляется лишь при пальпации живота. Можно отметить легкое или умеренное учащение дефекации, как правило, не приводящее к выраженным водно-электролитным нарушениям [4]. Клинически проявляющиеся формы заболевания у пациентов более старшего возраста развиваются либо непосредственно на фоне антибактериальной терапии, либо в среднем в течение 10 дней после ее прекращения. Однако имеются наблюдения, когда антибиотик-ассоциированная диарея развивалась даже через 2 мес и более после прекращения приема антибактериальных препаратов. Чаще регистрируется умеренная диарея с частотой стула 3–10 раз в сутки, однако у 10–15% пациентов может регистрироваться диарея с примесью крови, а в отдельных случаях — обильная водянистая диарея, как при холере [1, 3]. Своевременная диагностика имеет решающее значение в назначении соответствующей терапии и определяет прогноз заболевания [6, 7]. К сожалению, бактериальная этиология респираторных заболеваний приводит к невозможности прекращения использования антибиотиков, требует проведения одновременно синдромной терапии, направленной на ликвидацию токсикоза, подавления роста патогенной микрофлоры, коррекции нарушений гомеостаза, гемодинамических нарушений, восстановления водно-электролитного баланса и т.д. [8, 9]. Комплексная терапия указанных нарушений, наряду с проведением пероральной регидратации и синбиотической коррекции, включает энтеросорбцию. Энтеросорбентам отводится важная роль, поскольку они способствуют восстановлению целостности энтерогематического барьера и препятствуют эндотоксемии, определяющей характер диарейного синдрома, прогноз тяжести и длительности заболевания [10, 11]. Энтеросорбенты используются в лечебных и профилактических целях, эффективно связывают и выводят из организма эндо- и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки [12, 13]. Изложенные данные литературы демонстрируют значимость проблемы антибиотик-ассоциированной диареи для многих ученых и врачей в современной медицине и поиск актуальных решений.

Цель исследования: оценка эффектов кремния диоксида коллоидного в лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 83 пациента в возрасте 7–16 лет (средний $13,7 \pm 2,6$ года), которые находились в детском стационаре ГАУЗ ЦГКБ №18 г. Казани с антибиотик-ассоциированной диареей, на фоне

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2976–0807 e-mail: azakirova@gmail.com

Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7209–5737

Кадриев Альберт Гамелиевич — к.м.н., доц. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6895–4036

Рашитова Элина Ленаровна — преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1450–8254

Ключкина Анастасия Ивановна — студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0846–9842

Кадриев Амир Альбертович — студент педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4875–507X

Гильфанов Нафис Минегусманович — студент педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7899–5819

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Мороз Татьяна Борисовна — к.м.н., зав. детским стационаром Центральной городской клинической больницы №18, ORCID: 0000–0002–0329–6383

Шаяпова Диляра Тагировна — зав. пульмонологическим отделением детского стационара Центральной городской клинической больницы №18, ORCID: 0000–0002–8954–5095

420073 Казань, ул. Зорге, д. 2А

лечения антибактериальными препаратами в составе комплексной терапии острого бронхита или внебольничной пневмонии без сопутствующих соматических заболеваний. При госпитализации в стационар все пациенты или их родители подписали информированное согласие, выразили согласие на участие в исследовании. Данное исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии исключения: обострение или декомпенсация хронических заболеваний (онкологические; аутоиммунные; заболевания, протекающие с синдромом диареи, гемоколита); отсутствие согласия участвовать в исследовании; непереносимость любого из компонентов терапии; участие в других клинических проектах в течение 1 мес перед включением в данное исследование.

Все пациенты были разделены на две сопоставимые по возрасту и симптомам диареи группы в зависимости от применяемого для лечения антибиотик-ассоциированной диареи препарата. В основную группу вошел 41 человек, который на фоне стандартного лечения респираторного заболевания с применением антибактериальных средств с целью купирования антибиотик-ассоциированной диареи получал препарат кремния диоксида коллоидного комплексного сорбирующего действия. Это препарат назначали согласно инструкции и с учетом возраста — от 7 до 14 лет по 2 чайные ложки с горкой на прием, от 14 до 16 лет по 1 столовой ложке на прием, предварительно растворив в 100 мл жидкости, 3 раза в день в течение 4 дней. Действующее вещество — кремния диоксид коллоидный. Производство соответствует стандартам GMP (Good Manufacturing Practice), препарат относится к сертифицированным безрецептурным средствам. Особенность энтеросорбента заключается в его непористой структуре, состоящей из агрегатов (100–200 мкм), образующихся во время синтеза препарата в результате физико-химического взаимодействия округлых частиц (5–70 мкм). Трехмерные молекулы препарата изменяют текстуру содержимого кишечника и оказывают положительные пристеночные эффекты. В водной суспензии энтеросорбента содержатся комплексы с суммарной сорбционной площадью 300 м²/г. Таким образом, препарат работает на поверхности (в местах связей оксида кремния с гидроксильными группами, что выгодно отличает его от других представителей в линейке энтеросорбентов), где сорбционная поверхность ограничена в силу специфики сорбции за счет пор. Бактериостатические свойства препарата достигаются за счет блокирования жизнедеятельности микроорганизмов [14, 15]. Поскольку ключевую роль в развитии многих заболеваний традиционно отводят токсинам белковой природы, применение кремния диоксида коллоидного показано при патологических состо-

яниях, сопровождающихся симптомами интоксикации (включая заболевания печени, гипербилирубинемии, целиакию и др.), в комплексной терапии аллергодерматозов (наряду с дезинтоксикацией, в том числе усиление фармакочувствительности) [16–18]. По сорбции белка препарат по праву можно считать одним из лучших среди энтеросорбентов.

Группу сравнения составили 42 ребенка, которым в качестве сорбирующего средства назначали активированный уголь в разовой дозе 1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в течение суток. Учитывая неселективность действия препарата, мы сочли целесообразным использование трехдневного курса лечения во избежание развития дисбиотических состояний.

Влияние лечения на динамику диарейного синдрома оценивали по кратности диареи (непродуктивный, малопродуктивный, продуктивный), характеру стула, продолжительности дефекаций, а также вычисляли интегральный показатель — индекс диарейного синдрома — сумма перечисленных показателей (максимально 17 баллов). Проводили оценку эффективности и безопасности терапии по шкале CGI-EI (Clinical global impression scale): от «4» (максимальная эффективность в отсутствие побочных эффектов) до минимального «0,25» (полное отсутствие улучшения при наличии побочных эффектов); со слов пациента оценивали эффективность, переносимость и приверженность терапии (от 2 до 5 баллов). При оценке эффективности используемых лекарственных средств учитывали по дням доли пациентов, у которых показатели характеристик дефекаций уменьшались и/или купировались, степень уменьшения индекса диарейного синдрома относительно исходного. Дополнительно анализировали данные индивидуальных карт пациентов, а также показатели удовлетворенности, переносимости и приверженности пациентов лечению. Степень безопасности терапии определяли по частоте развития нежелательных реакций и ухудшений течения заболевания.

Математическая обработка данных проведена с помощью параметрических и непараметрических методов с использованием пакета статистических программ PADW Statistics. Различия показателей принимали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки распределения качественных признаков в группах применяли частотный анализ. Изучали средние арифметические значения количественных показателей и их стандартные ошибки, а также рассчитывали относительные величины (% от общего числа пациентов). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Межгрупповые различия при сравнении частот выявляли по критерию χ^2 Пирсона и двустороннему критерию Фишера в зависимости от величины сравниваемых частот.

Результаты и обсуждение

В основной группе с применением кремния диоксида коллоидного у 31 (75,6%) ребенка диарейный синдром уменьшился ко 2-му дню ($p=0,007$), выросла доля пациентов с частотой дефекаций не более 3–4 в сутки, а выраженность диареи снизилась на 3,0 балла. У большинства пациентов диарейный синдром прекратился к 4-му дню лечения (39 больных; 95,1%; $p=0,033$), медиана данного показателя в основной группе составила 0 баллов. Долю 4-го дня диарея сохранялась лишь у 1 (2,4%) ребенка ($p=0,0002$). В сравнении с традиционной схемой стандартной терапии (метронидазол, пероральная регидратация) обратная динамика диарейного синдрома была более замедленной. Так, ко 2-му дню число дефекаций снизилось у 23,8% детей, к 4-му — у 2/3 ($p=0,043$). Позже 4-го дня диарея сохранялась у 9,5% пациентов. По индексу диарейного синдрома межгрупповые различия были статистически значимыми (U-критерий; $p<0,05$). Данные частотного анализа составили картину динамики диарейного синдрома в исследуемых группах (табл. 1–3). Таким образом, лечебный эффект кремния диоксида коллоидного проявлялся более выраженно и развивался значительно раньше.

Анализ индивидуальных карт пациентов позволил оценить ежедневную динамику диарейного синдрома (табл. 4). На фоне приема кремния диоксида коллоидного на всем протяжении курса лечения отмечалось выраженное уменьшение всех показателей антибиотик-ассоциированной диареи (в среднем в 3 раза) и соответствующие эффекты развивались с опережением на 3 сут по сравнению с группой контроля на фоне полного курса терапии.

Усредненная оценка эффективности и безопасности, данная врачами-исследователями действию кремния диоксида коллоидного, составила 3,4 балла, при этом в 34 (82,9%) случаях эффект указанного препарата оценен максимальной оценкой — 4 балла и только в 2 (4,8%) случаях применена оценка 2 балла. В группе сравнения максимальная оценка эффективности применена только в 22 (52,4%) случаях (χ^2 ; $p=0,015$), в 11 (26,2%) — эффективность терапии оценивалась в 1,6 балла (критерий Фишера; $p=0,032$), а среднее значение — 3 балла — было статистически значимо меньшим, чем в основной группе (U-критерий; $p=0,036$). Анализ объективных (оценка врачей) и субъективных (оценка пациентов) данных по результатам оценивания историй болезни и индивидуально разработанных анкет для пациентов по переносимости препарата показал идентичность по результатам «отлично» ($p=0,061$) и «хорошо» ($p=0,074$). Примечательно, что ни в одном случае не отмечены нежелательные лекарственные реакции.

В ходе исследования в основной группе отмечалось более быстрое развитие лечебных эффектов. Результаты анализа информационных карт пациен-

тов также подтвердили терапевтическую активность кремния диоксида коллоидного, которая по ряду критериев статистически значимо превосходила стандартную терапию диареи. Согласно полученным в исследовании данным уникальность фармакологических свойств кремния диоксида коллоидного обеспечивала более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Таким образом, при определении тактики лечения и выбора соответствующих групп препаратов необходимо ориентироваться на динамику диарейного синдрома и характер дефекаций.

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности препарата на 2-й день лечения

Table 1. Comparative analysis of the effectiveness of the drug on the 2nd day of therapy

Оценка, баллы	Число пациентов, % (абс.)		p
	основная группа (n=41)	группа сравнения (n=42)	
0	61,0 (25)	14,3 (6)	0,007
1	14,6 (6)	9,5 (4)	0,045
2	12,2 (5)	31,0 (13)	0,032
3	7,3 (3)	35,7 (15)	0,016
4	4,9 (2)	9,5 (4)	0,029

Таблица 2. Сравнительный анализ эффективности препарата на 4-й день лечения

Table 2. Comparative analysis of the effectiveness of the drug on the 4th day of therapy

Оценка, баллы	Число пациентов, % (абс.)		p
	основная группа (n=41)	группа сравнения (n=42)	
0	80,5 (33)	52,4 (22)	0,032
1	14,7 (6)	23,8 (10)	0,041
2	2,4 (1)	16,7 (7)	0,006
3	2,4 (1)	7,1 (3)	0,043
4	0	0	-

Таблица 3. Сравнительный анализ эффективности препарата на 6-й день лечения

Table 3. Comparative analysis of the effectiveness of the drug on the 6th day of therapy

Оценка, баллы	Число пациентов, % (абс.)		p
	основная группа (n=41)	группа сравнения (n=42)	
0	95,1 (39)	73,8 (31)	0,039
1	4,9 (2)	16,7 (7)	0,031
2	0	7,1 (3)	0,027
3	0	2,4 (1)	0,034
4	0	0	—

Таблица 4. Оценка эффективности и безопасности лечения диарейного синдрома
Table 4. Evaluation of the efficacy and safety of diarrheal syndrome treatment

Группа	Критерий/Оценка, баллы ($M \pm m$)			
	Индекс эффективности, CGI-EI	Переносимость	Безопасность	Приверженность
Основная	4,7±0,8	4,4±0,4	4,8±0,9	4,7±0,9
Сравнения	3,3±0,2	4,3±0,7	4,2±0,5	4,5±0,6
<i>p</i>	0,024	0,073	0,042	0,066

Заключение

Показана эффективность кремния диоксид коллоидный показал в терапии диарейного синдрома при антибиотик-ассоциированной диарее на фоне лечения заболеваний нижних дыхательных путей антибактериальными препаратами. У большинства пациентов выраженность диареи на фоне полного курса лечения значительно уменьшилась и не требовала продолжения терапии. Данные частотного анализа продемонстрировали преимущество кремния диоксида коллоидного в терапевтическом дей-

ствии. В отсутствие статистически значимых различий по отдельным параметрам в основной группе отмечалась более выраженная положительная динамика. Это обеспечивало экономию средств и способствовало исключению полипрагмазии. Подтверждены эффективность и безопасность кремния диоксида коллоидного, что позволяет рекомендовать его в качестве симптоматической терапии антибиотик-ассоциированной диареи школьникам в составе комплексного лечения на фоне терапии антибактериальными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Захарова И.Н., Бережная И.В., Мумладзе Э.Б. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать и как лечить? Медицинский совет 2016; 1: 78–87. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Mumladze E.B. Antibiotic-associated diarrhea in children: how to identify, what to do and how to treat? Meditsinskii sovet 2016; 1: 78–87. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2016–1–78–89
- Шапалова М.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. Патогенез, современные аспекты профилактики и терапии антибиотик-ассоциированной диареи. Архив внутренней медицины 2018; 8(6): 424–429. [Shapovalova M.M., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S. Pathogenesis, modern aspects of prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. Arhiv# vnutrennei meditsiny. 2018; 8 (6): 424–429. (in Russ.)] DOI: 10.20514/2226–6704–2018–8–6–424–429
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полукткова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016; 26(5): 56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S. et al. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5): 56–65. (in Russ.)]
- Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., Pant C., Rolston D.D., Hernandez A.V. et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(4): 452–460. DOI: 10.1017/ice.2014.88
- Van Boeckel T.P., Gandra S., Ashok A., Caudron Q., Grenfell B.T., Levin S.A. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. Lancet Infect Dis 2014; 14(8): 742–750. DOI: 10.1016/S1473–3099(14)70780–7
- Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксинемии. Фарма-тека 2017; 1(334): 46–49. [Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ya. The effectiveness of enterosorption in children with bronchial asthma occurring in conditions of endotoxemia. Farmateka 2017; 1(334): 46–49. (in Russ.)]
- Закирова А.М., Мороз Т.Б., Сабирзянова М.Ф., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л. и др. Энтеросорбция диоксидом кремния коллоидного в комплексной терапии патологических состояний, сопровождающихся синдромом диспепсии и кожным синдромом, в практике врача-педиатра. Современные проблемы науки и образования 2020; 3: 128. [Zakirova A.M., Moroz T.B., Sabirzyanova M.F., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Rashitova E.L. et al. Enterosorption by colloidal silicon dioxide in the complex therapy of pathological conditions accompanied by dyspepsia syndrome and skin syndrome, in the practice of a pediatrician. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2020; 3: 128. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29883
- Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К., Фадинова Ж.В., Шамес А.Б. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее. Эффективная фармакотерапия 2019; 15(28): 32–38. [Pavlov A.I., Khovanov A.V., Khavanshanov A.K., Fadina Zh.V., Shames A.B. Modern enterosorption in the correction of endotoxin levels in non-infectious diarrhea. Jefferktivnaja farmakoterapija. 2019; 15 (28): 32–38. (in Russ.)] DOI: 10.33978/2307–3586–2019–15–28–32–38
- Меньшикова С.В., Кетова Г.Г., Попилов М.А. Интоксикация. Грани патогенеза: старое и новое. Варианты решения. Главный Врач Юга России. 2017; 2(54): 44–47. [Menshikova S.V., Ketova G.G., Popilov M.A. Intoxication. Facets of pathogenesis: old and new. Solution options. Glavnyj Vrach Juga Rossii 2017; 2(54): 44–47. (in Russ.)]
- Borghede M.K., Schlütter J.M., Agnholt J.S., Christensen L.A., Gormsen L.C., Dahlerup J.F. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine (75)SeHCAT scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhea. Eur J Intern Med 2011; 22(6): 137–140. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.08.013

11. Эрдес С.И., Мухаметова Е.М., Ревякина С.А. Комбинированные энтеросорбенты в педиатрической практике: возможности и механизмы действия. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2012; 5: 26–30. [Erdes S.I., Mukhametova E.M., Revyakina S.A. Combined enterosorbents in pediatric practice: possibilities and mechanisms of action. *Jefektivnaya farmakoterapiya* Pediatriya 2012; 5: 26–30. (in Russ.)]
12. Mujawar Q.M., Naganoor R., Ali M.D., Malagi N., Thobbi A.N. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in Indian children: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr* 2012; 58(1): 63–67. DOI: 10.1093/tropej/fmr030
13. Белоконова Л.В., Зайцева Л.Ю., Меньшикова С.В., Попилов М.А., Провоторов В.Я., Хмелевская И.Г. Оценка клинической эффективности современных энтеросорбентов при лечении ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Современные проблемы науки и образования 2017; 3: 64–72 [Belokonova L.V., Zaitseva L.Yu., Menshikova S.V., Popilov M.A., Provotorov V.Ya., Khmelevskaya I.G. Evaluation of the clinical effectiveness of modern enterosorbents in the treatment of rotavirus gastroenteritis in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 3: 64–72. (in Russ.)]
14. Вершинин А.С., Бычковский В.А., Смирнов Д.М. Применение энтеросорбента Полисорб МП (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом. Вестн ЮУрГУ 2013; 13(3): 125–129. [Vershinin A.S., Bychkovsky V.A., Smirnov D.M. The use of enterosorbent Polysorb MP (colloidal silicon dioxide) in the treatment of various pathological conditions accompanied by endotoxemia. *Vestn JuUrGU* 2013; 13(3): 125–129. (in Russ.)]
15. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. Педиатрическая фармакология 2012; 9(6): 34–39. [Panfilova V.N., Taranushenko T.E. The use of enterosorbents in clinical practice. *Pediatricheskaja farmakologiya* 2012; 9(6): 34–39. (in Russ.)]
16. Алеева С.В., Кокшаров С.А., Корнилова Н.Л., Горелова А.Е. Взаимодействия в механоактивируемых гидрозолях коллоидного диоксида кремния и олигоакрилатов. Журнал физической химии 2020; 94(6): 938–942. [Aleeva S.V., Koksharov S.A., Kornilova N.L., Gorelova A.E. Interactions in mechanically activated hydrosols of colloidal silicon dioxide and oligoacrylates. *Zhurnal fizicheskoy himii* 2020; 94(6): 938–942. (in Russ.)] DOI: 10.31857/s0044453720060035
17. Меньшикова С.В., Попилов А.М., Кетова Г.Г. Энтеросорбция в педиатрии. Роль энтеросорбента «Полисорб МП». Современная медицина. 2017; 4(8): 17–22. [Menshikova S.V., Popilov A.M., Ketova G.G. Enterosorption in pediatrics. The role of the Polysorb MP enterosorbent. *Sovremennaya meditsina*. 2017; 4(8): 17–22. (in Russ.)]
18. Борисов В.И., Копытова Т.В., Мудрова Л.А., Чижиков Д.А. К вопросу о маркерах фармрезистентности при хронических заболеваниях. Фундаментальные исследования 2014; 10(8): 1473–1477. [Borisov V.I., Kopytova T.V., Mudrova L.A., Chizhikov D.A. To the question of pharmacoresistance markers for chronic diseases. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10(8): 1473–1477. (in Russ.)]

Поступила: 25.03.21

Received on: 2021.03.25

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.

Диагностика диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа

В.К. Поляков, А.В. Шутрова, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, Н.Ю. Райгородская, Е.Г. Дронова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Diagnosis of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus

V.K. Polyakov, A.V. Shutrova, N.V. Bolotova, N.Yu. Filina, N.Yu. Raygorodskaya, E.G. Dronova

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Цель исследования. Определение показателей, отражающих начальные этапы формирования диабетической нефропатии и хронической болезни почек.

Характеристика детей и методы исследования. В проспективном когортном исследовании изучено состояние функции почек у 46 пациентов допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа и малой (менее 5 лет) длительностью заболевания. Результаты. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии выявлялась уже у 8% детей. Признаки I, доклинической стадии хронической болезни почек, проявляющиеся гиперfiltrацией, обнаружены у 20% пациентов, нарушение канальцевых функций — у 28%. Умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации, соответствующее II стадии хронической болезни почек, имелось у 4% детей с диабетом. Повышение концентрации фактора роста эндотелия в сыворотке крови и в утренней порции мочи, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови являются чувствительными высокоспецифичными маркерами формирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом допубертатного возраста длительностью заболевания менее 5 лет. Взаимосвязи особенностей течения сахарного диабета с фактором роста эндотелия и моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 не выявлено, что отражает независимый механизм влияния неангиогенеза и реакции неинфекционного воспаления на формирование диабетической нефропатии и хронической болезни почек.

Заключение. Таким образом, выявлена взаимосвязь фактора роста эндотелия сосудов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 с формированием ранних признаков хронической болезни почек и диабетической нефропатии. Полученные результаты возможно использовать для ранней диагностики диабетической нефропатии и формирования группы риска поражения почек у детей с сахарным диабетом.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1-го типа, хроническая болезнь почек, фактор роста эндотелия (VEGF), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1).

Для цитирования: Поляков В.К., Шутрова А.В., Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Райгородская Н.Ю., Дронова Е.Г. Диагностика диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 82–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-82-88

The state of renal function in children with type 1 diabetes mellitus and small, up to 5 years old, disease experience was studied. The aim of the study was to determine the indicators of the initial stages of the formation of diabetic nephropathy and chronic kidney disease. A prospective cohort study of a group of 46 prepubertal patients with type 1 diabetes mellitus and less than 5 years of illness was carried out. Diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria was detected already in 8% of children. Signs of the first, preclinical stage of chronic kidney disease, manifested by hyperfiltration, were found in 20% of patients, impaired tubular functions — in 28%. A moderate decrease in glomerular filtration rate corresponding to stage 2 of chronic kidney disease was observed in 4% of children with diabetes. An increase in the concentration of endothelial growth factor in the blood serum and the morning portion of urine, as well as monocyte chemoattractant protein-1 in the blood serum are sensitive highly specific markers of the formation of chronic kidney disease in patients of prepubertal age with a history of diabetes mellitus of less than 5 years. The relationship between the characteristics of the course of diabetes mellitus with endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 was not revealed, which reflects the independent mechanism of the influence of neoangiogenesis and the reaction of non-infectious inflammation on the formation of diabetic nephropathy and chronic kidney disease. The relationship between vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 with the formation of early signs of chronic kidney disease and diabetic nephropathy has been revealed. The results obtained can be used for early diagnosis of diabetic nephropathy and the formation of a risk group for kidney damage in children with diabetes mellitus.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, the chronic kidney disease, the vascular endothelial growth factor (VEGF), the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).

For citation: Polyakov V.K., Shutrova A.V., Bolotova N.V., Filina N.Yu., Raygorodskaya N.Yu., Dronova E.G. Diagnosis of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 82–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-82-88

Сахарный диабет — один из ведущих модифицируемых факторов риска, а его недостаточный контроль — модифицируемый неблагоприятный фактор прогрессирования хронической болезни почек.

Цель лечения больных сахарным диабетом — максимальное продление социально активного периода жизни и предотвращение инвалидизации. Развитие хронической болезни почек и формирование диабетической нефропатии — одна из частых причин

преждевременной смерти и ранней инвалидизации пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Доказано, что развитие диабетической нефропатии зависит от компенсации углеводного обмена и возраста манифестации заболевания [1]. Однако диабетическая нефропатия развивается не у всех пациентов с сахарным диабетом, что объясняется генетической предрасположенностью/устойчивостью к ее развитию, реализацию которой пытаются объяснить влиянием различных биологически активных веществ и медиаторов воспаления на ткани почки [2, 3].

Диабетическая нефропатия служит типичным проявлением хронической болезни почек. В ее течении выделяют 5 стадий, из которых первые две — доклинические [4–6]. Появление микроальбуминурии свидетельствует о III стадии в развитии диабетической нефропатии. Верификация диагноза возможна только при пункционной биопсии почек. Точно, с высокой долей вероятности, определить, разовьется ли у пациента диабетическая нефропатия в последующем, если на начальной стадии диабета имелось ускорение скорости клубочковой фильтрации или ее показатели были нормальными, пока не представляется возможным [7]. Поэтому поиск прогностически значимых признаков ее развития и прогрессирования представляет важную задачу. Одним из путей, отвечающих на данный вопрос, признан протеомный анализ — изучение влияния проциитокиновых белков на развитие диабетической нефропатии. Протеомный анализ диабетической нефропатии изучает содержание в биологических средах белков — медиаторов воспаления, такого как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor). По мнению В. Hohen-

stein и соавт. [8], гипергликемия у лиц с сахарным диабетом стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, что на начальном этапе вызывает избыточную неоваскуляризацию. Результаты исследований Y. Kanasaki и соавт. [9], а также N. Futrakul и P. Futrakul [10] свидетельствуют, что при уже выраженной диабетической нефропатии у взрослых уровень фактора роста эндотелия сосудов снижается.

Нефропатию принято рассматривать как невоспалительное поражение почек, но установлено, что в ее развитии участвуют и воспалительные реакции. Важную роль в этом взаимодействии играют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (IL-1 β), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), хемокин и др. Роль моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в развитии диабетической нефропатии изучена пока только у взрослых с сахарным диабетом [11]. Данные о значении и влиянии VEGF и MCP-1 на формирование и течение диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом пока отсутствуют.

Цель исследования: на основании комплекса клиничко-биохимических показателей оценить частоту развития диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа и длительностью заболевания менее 5 лет; выявить взаимосвязь фактора роста эндотелия сосудов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 с формированием ранних признаков хронической болезни почек и диабетической нефропатии.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 46 детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 2 до 8 лет (19 мальчиков и 27 девочек), проходивших обследование и лечение в детском эндокринном отделении клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского г. Саратова. Группу сравнения составили 45 (21 мальчик и 24 девочки) здоровых детей без сахарного диабета.

Критериями включения пациентов в исследование были подписанное информированное согласие, допубертатный возраст, длительность заболевания сахарным диабетом от 6 мес до 5 лет. Критериями исключения служили состояние острой декомпенсации обменных процессов сахарного диабета в виде тяжелого кетоацидоза, комы диабетической или гипогликемической за 3 мес до вступления в исследование; выраженная патология мочевыделительной системы. Любая патология мочевыделительной системы может привести к развитию хронической болезни почек [7, 9]. В связи с этим в исследование брали детей с сахарным диабетом без манифестной патологии органов мочевого выделения. В связи с теоретической возможностью изменения концентрации VEGF и MCP-1 на фоне пубертата в исследование отобрана группа детей допубертатного возраста.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Поляков Вадим Константинович — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0001-6162-7884 e-mail: polyakov_vk@mail.ru

Шутова Анна Владимировна — асп. Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-3638-7572;

Болотова Нина Викторовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-8148-526X

Филина Наталья Юрьевна — д.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-1613-4156

Райгородская Надежда Юрьевна — д.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0003-0361-5329

Дронова Елена Геннадьевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского ORCID: 0000-0003-3290-9705

410012 Саратов, ул. Б. Казачья д. 112

Проведено объективное обследование. Состояние углеводного обмена оценивали по концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который определяли на анализаторе D-10 («Bio-Rad», США). Функциональное состояние почек оценивали по данным пробы Зимницкого (концентрационную способность почек оценивали с коррекцией относительной плотности мочи на глюкозурию). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Шварца, ее оценку выполняли в соответствии с нормативами, рекомендованными G.J. Schwartz и соавт. (1987) и V. Langlois (2008) [12, 13]. Скорость клубочковой фильтрации больше верхней границы нормы, соответствующей возрасту, более 160 мл/мин/1,73 м², рассценивали как ее ускорение, что отражало гиперфильтрацию. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² в соответствии с критериями степени тяжести хронической болезни почек у детей по NKF KDOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) свидетельствовало о наличии хронической болезни почек [14].

Микроальбуминурию определяли с помощью Микраль-теста («Micral-Test» Roche, Швейцария). Уровень VEGF и MCP-1 в сыворотке венозной крови и утренней порции мочи определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (набор реактивов «Вектор Бест», Россия).

Полученные данные проанализированы с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

Пациенты с сахарным диабетом предъявляли жалобы на неудовлетворительные показатели гликемии — у 29 (63,0%) детей. Нестабильная суточная гликемия с колебаниями от 2,3 до 18,5 ммоль/л встречалась у 14 (30,4%) пациентов, постоянная гипергликемия — у 9 (19,6%) и частые, более 3 раз в неделю, эпизоды гипогликемии — у 5 (10,9%) детей. Жалоб, свойственных декомпенсации сахарного диабета, никто не предъявлял. У детей из группы сравнения жалоб не было.

Сопоставление частоты пограничных состояний и отдельных клинических симптомов у детей обеих групп выявило различия лишь по распространенности сухости кожи, которая имела у 11 (23,9%) пациентов с сахарным диабетом и у 3 (6,7%) детей из группы сравнения ($t=2,28$; $p=0,025$). По всем другим показателям: физическое развитие, наличие диффузного увеличения щитовидной железы I–II степени, малых аномалий развития сердца, дискинезии желчевыводящих путей различий не выявлено. Клинических проявлений поражения органов мочевого выделения не было ни у одного из детей. При анализе данных ультразвукового исследования почек установлено, что у 8 (17,4%) детей с сахарным диабетом имела умеренно выраженная пиелозктазия, а в группе

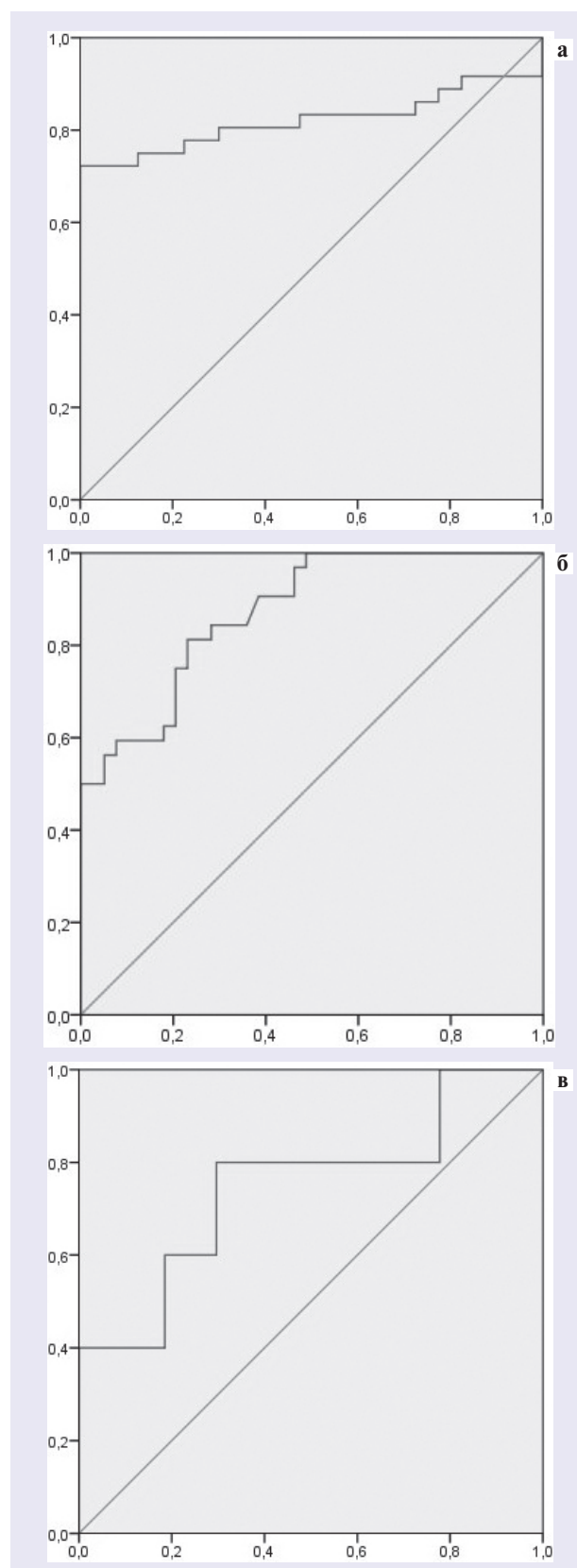


Рисунок. ROC-кривые отражающие диагностическую эффективность определения VEGF в сыворотке крови (а), утренней порции мочи (б), MCP-1 в сыворотке крови (в).

Figure. ROC curves reflecting the diagnostic efficacy of determining VEGF in serum (а), morning urine (б), and MCP-1 in serum (в).

сравнения — у 5 (14,3%), различия недостоверны. Повышенное выделение с мочой солей, уратов и/или оксалатов найдено у 15 (32,6%) пациентов с сахарным диабетом и у 6 (17,1%) здоровых детей, различия недостоверны.

Оценка углеводного обмена у детей с сахарным диабетом установила, что состояние компенсации (HbA_{1c} от 5,8 до 7,0%) имелось лишь у 9 (19,6%) детей, состояние субкомпенсации (уровень HbA_{1c} от 7,1 до 8,5%) — у 19 (41,3%) пациентов, хроническая декомпенсация (HbA_{1c} от 8,6 до 11,8%) — у 18 (39,1%). Исследование гликированного гемоглобина у детей из группы сравнения не проводилось, так как считалось, что он соответствует норме.

Таким образом, результаты сравнения данных клинического обследования детей с сахарным диабетом и из группы сравнения свидетельствуют о различиях, связанных лишь с наличием сахарного диабета.

Обследование функционального состояния почек свидетельствует, что у 8,7% детей с сахарным диабетом имела диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии. У всех этих детей микроальбуминурия подтверждена при трехкратном выполнении анализа в течение 3–4 мес. В табл. 1 представлена частота изменений показателей функционального состояния почек у детей с сахарным диабетом и в группе сравнения.

Сравнение частоты отклонений результатов пробы Зимницкого выявило, что в группе с сахарным диабетом достоверно чаще выявлялись полиурия, нарушение суточного ритма фильтрации, а также снижение концентрационной способности почек. При оценке скорости клубочковой фильтрации у 9 (19,6%) детей с сахарным диабетом определялось ее ускорение более 160 мл/мин/1,73 м², в группе сравнения подобных изменений не выявлено, различия достоверны, что свидетельствует о гиперфильтрации (см. табл. 1).

Снижение скорости клубочковой фильтрации, соответствующее III стадии хронической болезни почек, выявлялось у 2 (4,3%) детей с сахарным диабетом. Скорость клубочковой фильтрации у них была 52 и 56 мл/мин/1,73 м². Несмотря на отсутствие различий с группой сравнения, можно констатировать

сформировавшуюся хроническую болезнь почек у детей допубертатного возраста и малой длительностью сахарного диабета.

Таким образом, диабетическая нефропатия как причина хронической болезни почек диагностирована уже у 8,7% детей с сахарным диабетом допубертатного возраста и длительностью заболевания менее 5 лет. По данным пробы Зимницкого, I стадия хронической болезни почек, гиперфильтрации, была у 21,7% детей с сахарным диабетом, а по изменениям скорости клубочковой фильтрации — у 19,6%. Начальные проявления нарушения кальциевых функций имелись у 28,3% пациентов.

С целью выявления дополнительных маркеров хронической болезни почек на ранней стадии у детей с сахарным диабетом I-го типа проведено определение MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и в утренней порции мочи. Полученные результаты сравнивали с аналогичными данными у детей группы сравнения. Повышенным считали каждый из показателей, если он превышал соответствующее значение в группе сравнения на три доверительных интервала и более. Частота повышения уровня MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и утренней порции мочи у детей с сахарным диабетом и группы сравнения представлена в табл. 2.

В группе с сахарным диабетом увеличение концентрации VEGF в сыворотке крови выявлено у 42,5% пациентов. При этом у 7,5% детей данный показатель превышал аналогичные значения у здоровых детей в 9 раз и более, а у 27,5% — более чем в 5 раз. У 30,0% детей с сахарным диабетом в утренней порции мочи достоверно чаще выявлялась повышенная концентрация VEGF. При этом у 7,5% пациентов его содержание в моче превышало референсные показатели группы контроля в 3,5 раза. У 17,5% детей с сахарным диабетом выявлено одновременное повышение концентрации VEGF и в сыворотке крови, и в моче. Повышенная концентрация MCP-1 в сыворотке крови выявлена у 30,0% детей с сахарным диабетом, различия статистически достоверны. У 5,0% детей основной группы уровень MCP-1 в сыворотке крови был выше, чем у здоровых детей, в 4 раза. Почечная экскреция

Таблица 1. Показатели функционального состояния почек у детей с сахарным диабетом и группы сравнения

Table 1. Indicators of the functional state of the kidneys in children with diabetes and in control group

Показатель	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=45)	t; p
Нарушения в пробе Зимницкого			
полиурия	10 (21,7%)	2 (4,4%)	t=2,438; p=0,0168
никтурия	8 (17,4%)	1 (2,2%)	t=2,423; p=0,0174
изостенурия	13 (28,3%)	3 (6,7%)	t=2,706; p=0,0082
Изменения скорости клубочковой фильтрации			
увеличение	9 (19,6%)	0	t=3,126; p=0,0024
снижение	2 (4,3%)	0	—

МСП-1 у 10,0% детей с сахарным диабетом превышала средние показатели более чем в 3 раза, в группе сравнения таких детей не было. Ни у одного из обследованных детей с сахарным диабетом не зафиксировано одновременного повышения уровня МСП-1 в сыворотке крови и в моче. Таким образом, у детей с сахарным диабетом 1-го типа по повышению уровней VEGF и МСП-1 в сыворотке крови и в утренней порции мочи подтверждается повышенный неоангиогенез и наличие тубулоинтерстициального воспаления.

Для оценки диагностической эффективности исследования биомаркеров МСП-1 и VEGF провели ROC-анализ с построением характеристических кривых с различными точками значений показателей. Проведенный ROC-анализ установил, что наибольшей чувствительностью и специфичностью раннего повреждения почек обладает VEGF в сыворотке

венозной крови и утренней порции мочи, а также МСП-1 в крови. Для VEGF в сыворотке крови площадь под кривой (AUC) составляла 0,821, в моче AUC была 0,87, для МСП-1 сыворотки крови — 0,748. Полученные результаты отражают высокую чувствительность и специфичность исследуемых биомаркеров.

Сопоставление содержания МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и утренней порции мочи с данными клинического исследования у детей с сахарным диабетом выявило, что только уровень VEGF в сыворотке крови имел единственную достоверную положительную корреляцию средней силы с одним показателем — индексом массы тела (табл. 3). Это отражает более выраженный неоангиогенез у детей с сахарным диабетом и избыточной массой тела. Другие показатели клинического обследования с данными маркерами не связаны.

Таблица 2. Распространенность повышения уровней МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и утренней порции мочи у детей с сахарным диабетом и в группе сравнения

Table 2. The prevalence of increased MCP-1 and VEGF in blood serum and morning urine in children with diabetes and in the control group

Показатель	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=40)	t; p
Сыворотка крови			
МСП-1	12 (30,0%)	0	t=3,757; p=0,0003
VEGF	17 (42,5%)	0	t=4,646; p=0,00001
Моча (утренняя порция)			
МСП-1	4 (10,0%)	1 (2,5%)	t=1,386; p=0,1698
VEGF	12 (30,0%)	0	t=3,757; p=0,0003
Частота одновременного повышения уровней МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и в моче			
МСП-1 (кровь + моча)	0	0	—
VEGF (кровь + моча)	7 (17,5%)	0	t=2,770; p=0,0070

Таблица 3. Взаимосвязь МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и мочи с клиническими и метаболическими показателями у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Table 3. The relationship of MCP-1 and VEGF in blood serum and urine with clinical and metabolic parameters in children with type 1 diabetes

Показатель	МСП-1				VEGF			
	кровь		моча		кровь		моча	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	—	—	—	—	—	—	—	—
Пол	—	—	—	—	—	—	—	—
Длительность сахарного диабета	—	—	—	—	—	—	—	—
ИМТ	—	—	—	—	0,420	<0,05	—	—
HbA _{1c} %	—	—	—	—	—	—	—	—
МАУ мг/л	—	—	—	—	0,670	<0,048	—	—
СКФ	0,321	<0,05	—	—	—	—	0,415	<0,015
Креатинин крови	—0,379	<0,05	—	—	—	—	—0,501	<0,01

Примечание. МСП-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таким образом, положительная корреляция уровня VEGF в сыворотке крови с микроальбуминурией отражает усиленный неоангиогенез у детей с диабетической нефропатией. Положительная корреляция уровня VEGF в утренней моче со скоростью клубочковой фильтрации и отрицательная — с концентрацией креатинина свидетельствует об усилении неоангиогенеза у детей с сахарным диабетом уже на стадии гиперфильтрации хронической болезни почек, а взаимосвязь концентрации MCP-1 в сыворотке крови с показателями фильтрационной способности почек отражают усиление неинфекционной воспалительной реакции у пациентов с диабетом и начальной стадией хронической болезни почек.

Обсуждение

По данным нашего исследования, у 8,7% детей с сахарным диабетом допубертатного возраста при длительности заболевания менее 5 лет уже сформировалась диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии. При длительности заболевания более 5 лет диабетическая нефропатия диагностируется у 10–15% детей и подростков, в возрасте старше 10 лет — у 48–50% [15–18]. Эти данные аналогичны результатам исследования EURODIAB, в котором данная стадия диабетической нефропатии выявлялась у 6% пациентов с длительностью сахарного диабета менее 3 лет, у 18% — с длительностью менее 5 лет [18].

Функциональное состояние почек, оцененное общепринятыми методами, выявило повышение фильтрационной способности у 20% обследованных (у 21,7% — по пробе Зимницкого и у 19,6% — по скорости клубочковой фильтрации). Нарушения канальцевых функций отмечались у 28,0 % детей с сахарным диабетом, что отражает нарушение функций почек, соответствующее I стадии хронической болезни почек. У 4,3% детей с сахарным диабетом выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации, что соответствует началу II стадии хронической болезни почек. Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с мнением А.А. Вялковой и соавт. [6, 7].

Сведений о значении изменений уровня VEGF и MCP-1 в сыворотке крови и моче у детей с сахарным диабетом на формирование хронической болезни почек и диабетической нефропатии в доступной нам литературе не встретилось. У пациентов с сахарным диабетом, в сравнении с контрольной группой, выявлялось достоверное повышение концентрации VEGF и MCP-1 в сыворотке крови и VEGF — в утренней порции. Проведенное нами исследование показало высокую специфичность и чувствительность повышения показателей VEGF в сыворотке венозной крови и утренней порции мочи, а также MCP-1 в крови у детей с сахарным диабетом с проявлениями хронической болезни почек на ранней стадии. Отсутствие статистически значимых корреляций с клиническими и метаболическими особенностями течения сахарного диабета свидетельствуют о независимом, самостоятельном влиянии процессов неоангиогенеза и реакции воспаления на формирование хронической болезни почек и диабетической нефропатии.

Выводы

1. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии выявлена у 8,7% детей с сахарным диабетом допубертатного возраста при длительности заболевания менее 5 лет.

2. У детей с сахарным диабетом I-го типа с длительностью заболевания менее 5 лет обнаружены признаки I стадии хронической болезни почек, проявляющиеся гиперфильтрацией у 20% и/или начальными нарушениями канальцевых функций — у 28% пациентов; у 4,3% детей с сахарным диабетом выявлялось незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации, свидетельствующее о II стадии хронической болезни почек.

Повышение концентрации VEGF в сыворотке крови и в утренней порции мочи, MCP-1 в сыворотке крови служит чувствительными высокоспецифичными маркерами формирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом допубертатного возраста с малой длительностью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сахарный диабет (острые и хронические осложнения). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2012; 141–200. [Diabetes mellitus (acute and chronic complications). Editors by I.I. Dedova, M.V. Shestakova. M.: MIA, 2012; 141–200. (in Russ.)]
2. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. Нефрология 2019; 23(5): 29–46. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. Nephrologiya 2019; 23(5): 29–46. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2019–23–5–29–46
3. Лебедева Н.О., Видулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Сахарный диабет 2012; 2: 34–85. [Lebedeva N.O., Vikulova O.K. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. Saharnyi diabet 2012; 2: 34–85. (in Russ.)]
4. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32, Suppl 2: 64–78. DOI: 10.2337 / diab.32.2.s64
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. Савельева Е.В., Вялкова А.А., Куценко Л.В. Характеристика вторичного поражения почек у детей при сахарном диабете. Оренбургский медицинский вестник 2017; 3(19): 15–25. [Savelyeva E.V., Vyalkova A.A., Kutsenko L.V. Characterization of secondary renal damage in children with diabetes. Orenburgskii meditsinskii vestnik 2017; 3(19): 15–25. (in Russ.)]
7. Вялкова А.А., Савельева Е.В., Кулагина Е.П., Белова М.А. Ранняя диагностика поражения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Педиатр 2016; 2: 181–182. [Vyalkova A.A., Savel'eva E.V., Kulagina E.P., Belova M.A. Early diagnosis of kidney damage in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr 2016;2: 181–182. (in Russ.)]
8. Hohenstein B., Hausknecht B., Boehmer K., Riess R., Brecken R.A., Hugo C.P.M. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. Kidney International 2006; 69(9): 1654–1661. DOI: 10.1038/sj.ki.5000294
9. Kaneki Y., Suzuki D., Uehava G., Toyoda M., Katoh T., Sakai H., Watanabe T. Vascular endothelial growth factor gene expression is correlated with glomerular neovascularization in human diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45: 288–294. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.09.020
10. Futrakul N., Futrakul P. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases. Ren Fail 2017; 39: 505–511. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1323647
11. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии. Медицинский вестник 2010; 2: 60–65. [Bondar' I.A., Klimontov V.V. Early markers of diabetic nephropathy. Meditsinskii vestnik 2010; 2: 60–65. (in Russ.)]
12. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent. Pediatr Clin North Am 1987; 34(3):571–590. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4
13. Laglois V. Laboratory Evaluation at Different Ages. In: Comprehensive pediatric nephrology. Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia. 2008; 39–54.
14. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Corsh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
15. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Нефрология и диализ 2006; 8(3): 225–231. [Poleschuk L.A. Characteristics of renal hemodynamics in children with kidney disease. Nefrologiya i dializ 2006; 8(3): 225–231. (in Russ.)]
16. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 256. [Brook C.G.D., Brown R.S. Children's Endocrinology Guide. M.: GEOTAR-Media; 2009: 256. (in Russ.)]
17. Диабетическая нефропатия. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: «Универсум Паблишинг»; 2000. 240. [Diabetic nephropathy. Editors I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: «Universum Publishing»; 2000: 240. (in Russ.)]
18. Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2010. Accessed at. www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheets/kidney.htm (Ссылка активна на 10.10.2013.)

Поступила: 12.10.20

Received on: 2020.10.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинические проявления и диагностика последствий черепно-мозговой травмы у детей

В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева, В.Р. Касумов, И.В. Охрим, В.В. Орел

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Clinical manifestations and diagnosis of consequences of traumatic brain injury in children

V.I. Guzeva, V.V. Guzeva, O.V. Guzeva, V.R. Kasumov, I.V. Okhrim, V.V. Orel

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

С диагнозом «детский травматизм» в России ежегодно находятся в стационарах 140–160 тыс. детей. При этом 50% выживших детей, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, становятся инвалидами.

Цель работы. Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных и неврологических расстройств при черепно-мозговой травме у детей.

Характеристика детей и методы исследования. Обследован 81 ребенок с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. Статистическая обработка данных проводилась с помощью критерия Стьюдента и точного метода Фишера.

Результаты. Исследование показало, что длительность периода с момента получения черепно-мозговой травмы до госпитализации детей в связи с посттравматическими осложнениями линейно снижается с увеличением возраста на момент травмы. Черепно-мозговая травма легкой степени диагностирована у 47 (58,02%) детей, среднетяжелой степени — у 16 (19,75%) и тяжелой степени — у 18 (22,22%). Электроэнцефалография выявила эпилептиформную и пароксизмальную активность у детей не только при среднетяжелой и тяжелой, но и при легкой степени тяжести черепно-мозговой травмы. Посттравматическая эпилепсия установлена у 28 (46,67%) детей, группу риска развития посттравматической эпилепсии составили 19 (31,67%) детей. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявила органические изменения у 62,07% детей.

Заключение. Особенность у детей состоит в наличии посттравматических последствий даже после черепно-мозговой травмы легкой степени. Длительность периода до госпитализации в связи с посттравматическими последствиями у детей снижается с увеличением возраста на момент травмы. Очаговые симптомы у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой выявлялись достоверно чаще, чем у детей с легкой и среднетяжелой черепно-мозговой травмой.

Ключевые слова: дети, черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, посттравматические осложнения, неврологический статус.

Для цитирования: Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В., Касумов В.Р., Охрим И.В., Орел В.В. Клинические проявления и диагностика последствий черепно-мозговой травмы у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 89–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-89-93

In Russia, about 140–160 thousand children are hospitalized annually with a diagnosis of childhood traumatism. Half of the surviving children with severe traumatic brain injury become disabled.

Purpose. To perform a comparative analysis of clinical and anamnestic data and neurological disorders in children with traumatic brain injury (TBI).

Characteristics of children and research methods. The study involved 81 children with TBI of varying severity. Statistical processing of data was carried out using Student's test and Fisher's exact method.

Results. The study showed that the duration of the period from the moment of TBI to the hospitalization of children due to post-traumatic complications decreases linearly with increasing age at the time of traumatic brain injury. Mild traumatic brain injury was diagnosed in 47 (58.02%) children, moderate-to-severe — in 16 (19.75%) children, severe traumatic brain injury — in 18 (22.22%) children. The EEG study showed the presence of epileptiform and paroxysmal activity in children not only with moderate and severe, but also mild traumatic brain injury. Post-traumatic epilepsy was diagnosed in 28 (46.67%) children, the risk group for developing post-traumatic epilepsy was 19 (31.67%) children. MRI examination of the brain revealed organic changes in 62.07% of children.

Conclusion. A special feature in children is the presence of post-traumatic consequences even after a mild traumatic brain injury. The duration of the period before hospitalization due to post-traumatic consequences in children decreases with increasing age at the time of traumatic brain injury. Focal symptoms in children with severe traumatic brain injury were detected significantly more often than in children with mild and moderate traumatic brain injury.

Key words: children, traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, post-traumatic complications, neurological status.

For citation: Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Kasumov V.R., Okhrim I.V., Orel V.V. Clinical manifestations and diagnosis of consequences of traumatic brain injury in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(1): 89–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-89-93

Черепно-мозговые повреждения у детей — одна из важных проблем детского возраста, которая занимает первое место среди травм, требующих госпитализации [1]. Среди госпитализированных детей по поводу черепно-мозговой травмы летальность колеблется от 0,35 до 38%, а 50% выживших детей, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, становятся инвалидами [1, 2]. Исходы лечения в значительной степени зависят от своевременности и качества

оказания медицинской помощи [2–4]. Клиническое течение черепно-мозговой травмы у детей, в отличие от взрослых, характеризуется рядом особенностей [1–4]. Эти особенности находят выражение в специфических для растущего организма реакциях, отражающих, с одной стороны, повышенную чувствительность, ранимость мозга ребенка, с другой — широкие компенсаторные возможности даже в условиях тяжелой черепно-мозговой травмы [1, 4].

Цель работы: анализ клинико-анамнестических данных, определении характера и частоты неврологических расстройств у детей с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести.

Характеристика детей и методы исследования

Обследован 81 ребенок с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. Среди них 49 (60,49%) мальчиков и 32 (39,51%) девочки в возрасте от 2 мес до 18 лет. Критерием включения был установленный клинический диагноз «черепно-мозговая травма».

Проведено клиническое обследование больных, выполнены рентгенограмма черепа, магнитно-резонансная томография головного мозга, компьютерная томография головного мозга, нейросонография, эхокардиография, электроэнцефалография.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического точного метода Фишера [5, 6]. В качестве достоверной принимали вероятность $p=0,95$ ($p_{\text{ТМФ}} \leq 0,05$), используемую при медицинских исследованиях.

Результаты

36 (46,91%) детей госпитализированы впервые, непосредственно после черепно-мозговой травмы или спустя 1–2 дня; 45 (55,56%) детей — с последствиями ранее перенесенной черепно-мозговой травмы (давностью 1–5 лет). На момент госпитализации в связи с наличием последствий черепно-мозговой травмы только 12 (26,67%) детей были в возрасте, соответствующем их возрастной группе на момент травмы. Зависимость длительности периода с момента получения черепно-мозговой травмы

до госпитализации от возраста детей представлена на рис. 1. Таким образом, при наличии последствий черепно-мозговой травмы длительность периода от момента получения травмы до госпитализации у детей уменьшается с увеличением возраста на момент черепно-мозговой травмы.

Большинство детей получили травму в быту — 44 (54,32%), травму в дорожно-транспортном происшествии получил 21 (25,93%) ребенок, прочие травмы (уличные, неорганизованный спорт) — 16 (19,75%) детей, 2 (2,08%) больных получили бытовую травму и травму в дорожно-транспортном происшествии, 3 (3,125%) больных — бытовую травму и прочую травму. Средний возраст детей, получивших травму в дорожно-транспортном происшествии, достоверно превышает средний возраст детей с бытовой травмой и достоверно не отличается от среднего возраста детей с прочими травмами, а средний возраст детей с прочими травмами достоверно превышает средний возраст детей с бытовой травмой. В общей группе детей число детей с бытовой травмой достоверно превышает число детей с травмой в дорожно-транспортном происшествии ($p_{\text{ТМФ}} = 0,000139$) и число детей с прочими травмами ($p_{\text{ТМФ}} = 0,346 \cdot 10^{-5}$).

Черепно-мозговая травма легкой степени диагностирована у 47 (58,02%) детей, среднетяжелой степени — у 16 (19,75%) и тяжелой степени — у 18 (22,22%). Изолированную черепно-мозговую травму получили 79 (97,53%) детей, сочетанную — 2 (2,47%) ребенка.

Впервые получили черепно-мозговую травму 75 (92,59%) детей, повторно — 6 (7,41%). Все дети получили повторную черепно-мозговую травму легкой степени тяжести в возрасте от 1 до 16 лет. Закрытая черепно-мозговая травма диагностирована у 76 (93,83%) детей, открытая — у 5 (6,17%) в возрасте от 4 до 16 лет. Четверо детей с открытой черепно-мозговой травмой имели тяжелую степень и один ребенок — среднетяжелую степень травмы.

Сознание после черепно-мозговой травмы ясное у 73 (90,12%) детей, у 8 (9,88%) оно нарушено, варьируя от умеренного оглушения до глубокой комы. Нарушение речи выявлено у 11 (13,58%) больных. Среди детей с нарушением речи 5 (10,64%) с черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести, 2 (12,5%) со среднетяжелой и 4 (22,22%) с тяжелой черепно-мозговой травмой.

У 12 (14,81%) детей установлено поражение 9 черепных нервов: зрительного (у 2), глазодвигательного (у 2), блокового (у 1), отводящего (у 2), лицевого (у 4), языкоглоточного (у 1), блуждающего (у 1), добавочного (у 1), подъязычного (у 4). Из 12 детей с поражением черепных нервов 3 (25%) получили черепно-мозговую травму легкой степени тяжести, 3 (25%) — среднетяжелой степени и 6 (50%) — тяжелой степени.

Нистагм выявлен у 5 (6,17%) детей. Двигательные расстройства выявлены у 13 (16,05%) больных,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Гузева Валентина Ивановна — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7712-1754

Гузева Оксана Валентиновна — д.м.н., доц., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: viktoryka@mail.ru

Гузева Виктория Валентиновна — д.м.н., доц., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: viktoryka@mail.ru

Касумов Вугар Рауфович — д.м.н., доц., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1586-216X

Охрим Инна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0020-6714

Орел Вячеслав Васильевич — асс. кафедры реабилитологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3083-0481
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

при этом 1 (7,69%) ребенок получил травму легкой степени тяжести, 2 (15,38%) — среднетяжелую и 10 (76,92%) — тяжелую черепно-мозговую травму. Менингеальные знаки обнаружены у 4 (4,94%) детей, у 1 (25%) из них установлена среднетяжелая степень и у 3 (75%) — тяжелая степень черепно-мозговой травмы.

Электроэнцефалография проведена 60 (74,07%) детям, из которых с черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести 28 (46,67%), со среднетяжелой степенью 15 (25%) и с тяжелой степенью черепно-мозговой травмы 17 (28,33%).

У детей с легкой черепно-мозговой травмой эпилептиформная активность выявлена в 64,29% случаев, пароксизмальная активность — в 10,71%, возрастная норма — в 25%. Эпилептические приступы установлены у 12 (42,86%) детей, судорожный синдром острого периода — у 3 (10,71%). У 21 (75%) ребенка с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме и судорожным синдромом острого периода установлены эпилептиформные изменения, которые чаще обнаруживались в областях, включающих лобную (32,14% случаев), реже — височную (28,57%) и затылочную (21,43%) области; 9 (19,15%) детей с наличием эпилептиформной активности и судорожным синдромом острого периода составляют группу риска развития посттравматической эпилепсии.

У детей со среднетяжелой черепно-мозговой травмой эпилептиформная активность выявлена в 66,67% случаев, пароксизмальная активность — в 20%, возрастная норма — в 13,33%. Эпилептические приступы установлены у 7 (46,67%) детей,

судорожный синдром острого периода — у 1 (6,67%), однократный эпилептический приступ — у 1 (6,67%). У 15 (88,24%) детей с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме и судорожным синдромом острого периода установлены эпилептиформные изменения, которые чаще обнаруживались в областях, включающих височную область (26,67% случаев), реже — генерализованные эпилептиформные изменения (20% случаев); 3 (20%) детей с эпилептиформной активностью и судорожным синдромом острого периода составляют группу риска посттравматической эпилепсии.

У детей с тяжелой черепно-мозговой травмой эпилептиформная активность выявлена в 64,71% случаев, пароксизмальная активность — в 29,41%, возрастная норма — в 5,88%. Эпилептические приступы установлены у 7 (41,18%) детей, однократный эпилептический приступ — у 1 (5,88%), судорожный синдром острого периода — у 4 (23,53%). У 15 (88,24%) детей с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, однократным эпилептическим приступом и судорожным синдромом острого периода установлены эпилептиформные изменения, которые чаще проявлялись в виде генерализованных эпилептиформных изменений (33,33% случаев), реже обнаруживались очаговые изменения на энцефалограмме в областях, включающих височную (26,67%) и лобную (20%) области; 7 (41,18%) детей с эпилептиформной активностью и судорожным синдромом острого периода составляют группу риска развития посттравматической эпилепсии.

Основные результаты электроэнцефалографии у детей с черепно-мозговой травмой разной сте-



Рис. 1. Зависимость средней длительности периода с момента получения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) до госпитализации детей.

Fig. 1. Dependence of the average duration of the period from the moment of receiving a TBI to hospitalization of children.

пени тяжести и у всех детей независимо от тяжести черепно-мозговой травмы наглядно представлены на рис. 2. С увеличением тяжести черепно-мозговой травмы возрастает число детей с пароксизмальной активностью и уменьшается число детей с возрастной нормой на энцефалограмме. Всего посттравматическая эпилепсия установлена у 28 (46,67%) детей, а группа риска посттравматической эпилепсии включает 19 (31,67%) детей.

Магнитно-резонансная томография головного мозга проведена 29 (35,80%) детям, органические изменения выявлены у 62,07%. Компьютерная томография головного мозга проведена 24 (29,63%) детям. Гематомы установлены у 12 (50%) детей, перелом костей черепа — у 6 (25%). Рентгенограмма костей черепа выполнена 23 (28,40%) детям, у 3 (9,09%) из них обнаружены переломы костей черепа. Эхокардиография проведена 2 (2,47%) девочкам 1 года и 5 лет. Изменений не обнаружено. Нейросонография проведена в остром периоде у 22 (27,16%) детей. Внутримозговые гематомы выявлены у 2 (9,09%) мальчиков.

Обсуждение

Отечественные ученые отмечают преобладание в детском возрасте легкой черепно-мозговой травмы, однако в 60–80% случаев черепно-мозговой травмы легкой степени выявляются отдаленные последствия

различной степени тяжести в виде головной боли, снижения работоспособности, нарушения сна, эпилептических приступов [7]. В проведенном исследовании черепно-мозговая травма легкой степени диагностирована у 47 (58,02%) детей, эпилептические приступы — у 12 (42,86%), судорожный синдром острого периода — у 3 (10,71%).

В отличие от взрослых у детей степень угнетения сознания часто не соответствует тяжести черепно-мозговой травмы, особенно у детей раннего и младшего возраста. Сознание после черепно-мозговой травмы ясное у 73 (90,12%), у 8 (9,88%) оно нарушено, варьируя от умеренного оглушения до глубокой комы.

С помощью нейровизуализирующего исследования можно установить последствия и осложнения, которые возникнут у больного через часы, недели, месяцы и даже годы после черепно-мозговой травмы. Компьютерная томография выявляет структурные нарушения мозга у больных с черепно-мозговой травмой, однако более перспективным методом в изучении травмы головы, особенно в подострой и хронической стадиях, оказалась магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная томография головного мозга проведена 29 (35,80%) детям, органические изменения выявлены у 62,07%.

Согласно данным литературы после черепно-мозговой травмы пароксизмальный синдром у боль-

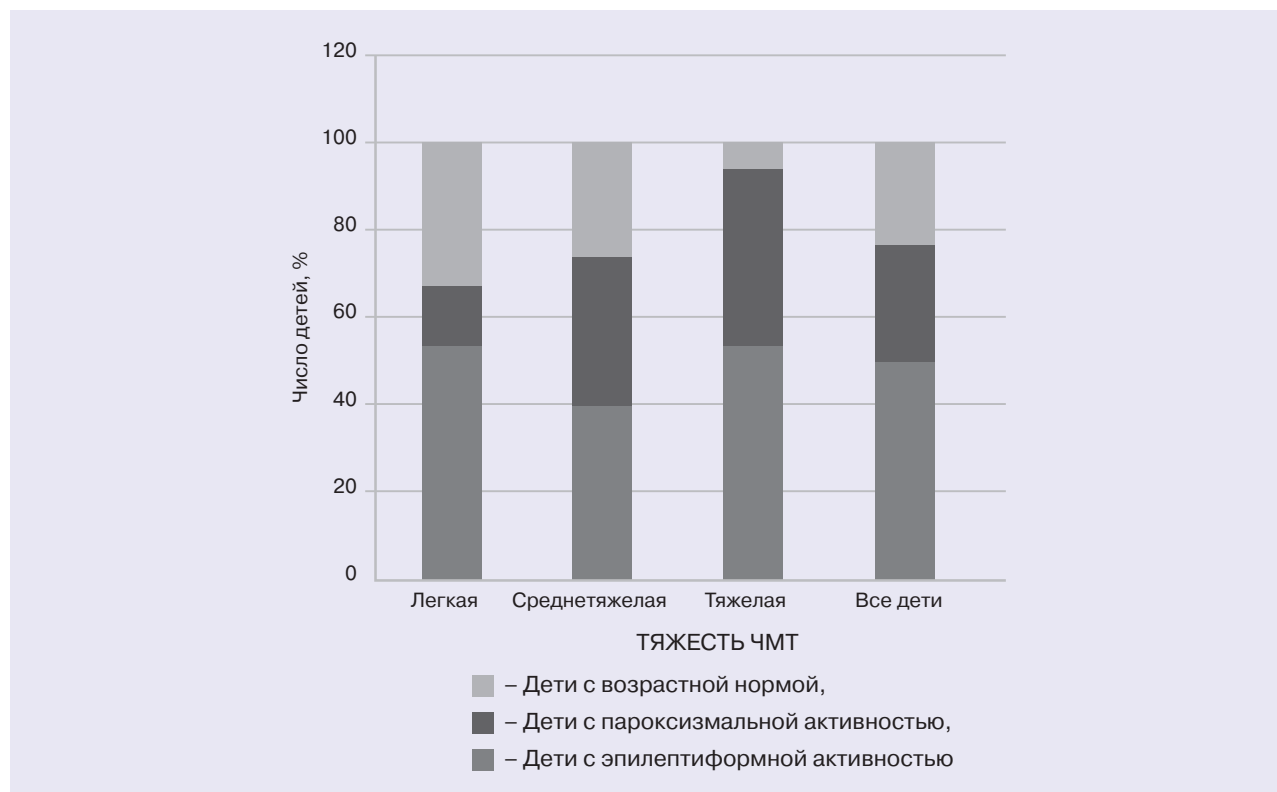


Рис. 2. Основные результаты электроэнцефалографии у детей.

ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Fig. 2. The main results of electroencephalography in children.

ных детского и подросткового возраста возникает в 8–26% случаев [7]. Посттравматическая эпилепсия развивается в течение первых 2 лет после травмы в 80% случаев, а в течение следующих 5 лет риск возникновения эпилепсии постепенно снижается и приближается к популяционным значениям. У детей с легкой черепно-мозговой травмой эпилептические приступы установлены в 12 (42,86%) случаях, со среднетяжелой в 8 (53,33%) и с тяжелой черепно-мозговой травмой в 7 (41,18%).

Таким образом, у детей даже после черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести могут развиваться угрожающие жизни последствия и разнообразная неврологическая и соматическая патология. Установлено, что длительность периода от момента получения черепно-мозговой травмы до госпитализации у детей снижается с увеличением возраста на момент получения травмы.

Результаты проведенного обследования показали, что дети с черепно-мозговой травмой имели различную неврологическую симптоматику,

выраженность которой коррелировала со степенью тяжести травмы головы.

Заключение

Проведенные исследования показали, что особенность у детей состоит в наличии посттравматических последствий (в том числе в виде эпилепсии) даже после черепно-мозговой травмы легкой степени. Очаговые симптомы у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой выявлялись достоверно чаще, чем у детей с легкой и среднетяжелой черепно-мозговой травмой. Посттравматическая эпилепсия установлена у 28 (46,67%) детей.

Целесообразно осуществлять дифференцированный подход к лечению, диспансеризации и прогнозу судорожных синдромов после черепно-мозговой травмы, выделяя среди них эпилепсию, судорожные синдромы с высоким риском развития посттравматической эпилепсии, а также судорожные синдромы и изменения на электроэнцефалограмме с невысоким риском развития посттравматической эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шалькевич Л.В., Львова О.А., Кулагин А.Е., Талабаев М.В., Ивашина Е.Н., Сулимов А.В. Черепно-мозговая травма у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК»; 2016: 361–377. [Shal'kevich L.V., L'vova O.A., Kulagin A.E., Talabaev M.V., Ivashina Ye.N., Sulimov A.V. Traumatic brain injury in children. Federal Guide to Child Neurology. Editor Guzeva V.I. M.: ООО «МК»; 2016: 361–377. (in Russ.)]
2. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потопова М.: Антидор; 2001. [Clinical guidelines for traumatic brain injury. Editors: A.N. Kononov, L.B. Likhtermann, A.A. Potapova. M.: Antidoron; 2001. (in Russ.)]
3. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гузева О.В. и др. Эпилепсия у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК»; 2016: 270–322. [Guzeva V.I., Belousova Ye.D., Karlov V.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Guzeva O.V. et al. Epilepsy in children. Federal Guide to Child Neurology. Editor: Guzeva V.I. M.: ООО «МК»; 2016: 270–322. (in Russ.)]
4. Гузева В.И., Максимова Н.Е., Гузева О.В., Гузева В.В., Разумовский М.А., Чокмосов М.С. Особенности симптоматической эпилепсии у детей с закрытой черепно-мозговой травмой. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2016; 2(48): 18–24. [Guzeva V.I., Maksimova N.Ye., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Razumovskiy M.A., Chokmosov M.S. Features of symptomatic epilepsy in children with closed traumatic brain injury. Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta 2016; 2(48): 18–24. (in Russ.)]
5. Смирнов Н.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики. М.: Наука; 1969. [Smirnov N.V., Dunin-Barkovskiy I.V. Course in probability theory and mathematical statistics. M.: Nauka; 1969. (in Russ.)]
6. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. М.: Медицина, 1990. [Gubler Ye.V. Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics. M.: Meditsina, 1990. (in Russ.)]
7. Орел В.В. Клинико-анамнестические данные и неврологические расстройства в различные периоды черепно-мозговой травмы у детей. Современные проблемы науки и образования (онлайн издание). 2020; 4. [Orel V.V. Clinical and anamnestic data and neurological disorders in various periods of traumatic brain injury in children. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (published online) 2020; 4. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30073

Поступила: 13.07.21

Received on: 2021.07.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оптимизация рациона детей с ограниченными возможностями здоровья

Е.А. Луговая, И.В. Аверьянова

ФГБУН «Научно-исследовательский центр «Арктика»» Дальневосточного отделения РАН, Магадан, Россия

Optimizing the diet of children with disabilities

E.A. Lugovaya, I.V. Averyanova

Scientific Research Center "Arktika," Magadan, Russia

При проведении мониторинга принципов питания в специализированных учреждениях нашей страны выявлено, что у детей, проходящих обучение в специализированных школах или проживающих в интернатах, не предусмотрено особенного адаптированного питания для детей с ограниченными возможностями здоровья (задержка психического развития, дефекты эмоционально-волевой сферы — аутистические расстройства). По данным Всемирной организации здравоохранения, несбалансированные рационы, наряду с привычками образа жизни, служат основными факторами риска развития хронических заболеваний, которые в том числе могут формироваться одновременно с имеющимися нарушениями в области ментальной сферы. Нами поставлена задача провести анализ данных литературы для выявления и обобщения особенностей питания детей, нуждающихся в особом медицинском обслуживании. В обзоре представлены данные зарубежной и отечественной литературы, а также данные, полученные в НИЦ «Арктика», о состоянии пищевого статуса организма детей с ограниченными возможностями здоровья, проживающих в условиях Севера. На основе метаанализа данных литературы и собственных результатов сформированы рекомендации, направленные на оптимизацию рациона детей с ограниченными возможностями здоровья.

Ключевые слова: дети с ограниченными возможностями здоровья, рацион, питание, Север, рекомендации.

Для цитирования: Луговая Е.А., Аверьянова И.В. Оптимизация рациона детей с ограниченными возможностями здоровья. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 94–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-94-100

Principles of nutrition for disabled children are very important. Russia's specialized institutions and boarding schools for children with disabilities were monitored and proved to have no specific diet adapted for children with special needs (mental delay, emotional-volitional defects — autistic disorders). According to the World Health Organization (WHO), unbalanced diets along with lifestyle habits are the main risk factors for chronic diseases which can develop and accelerate disorders in intellectual and cognitive abilities. The study analyzed reference data in order to identify and summarize patterns in diets designed for children with special medical care needs. The review assessed works of foreign and domestic authors, as well as data obtained with SRC 'Arktika,' on nutrition status of children with disabilities under the north conditions. By meta-analysis, the authors made recommendations for optimizing the diet for children with disabilities.

Key words: children with disabilities, diet, the North, recommendations.

For citation: Lugovaya E.A., Averyanova I.V. The diet optimization for children with disabilities. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 94–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-94-100

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несбалансированные рационы, наряду с привычками образа жизни, служат основными факторами риска развития хронических заболеваний, которые в том числе могут формироваться одновременно с имеющимися нарушениями в области ментальной сферы [1]. При анализе российской и иностранной литературы выявлено, что для детей с ограниченными возможностями здоровья не существует специальных рекомендаций по укреплению здоровья при помощи коррекции рациона, но при этом указывается, что есть серьезные недостатки в традиционных методах питания для лиц данной группы [2–5].

Актуальна проблема здоровья детей с особенностями развития в ментальной сфере, в частности необходимо указать, что частота диагностики расстройств аутистического спектра в мире заметно растет с 50 до 2000% [6]. По данным специалистов, целый ряд веществ, попадающих в организм человека с пищей, не только сильно влияет на рост и физическое развитие, но и отражается на психофизиологических и поведенческих реакциях, эмоциональном фоне. Особенности развития нервной системы у детей с расстройствами аутистического спектра обуславливают и их пищевые предпочтения. В ряде работ отражена взаимосвязь повышенного употребления углеводов и простых сахаров с агрессивными или, наоборот, депрессивными состояниями у пациентов, в других работах отмечено снижение желания употреблять в пищу мясные или рыбные продукты, необходимые в рационе [7, 8]. При проведении мониторинга принципов питания в специализированных учреждениях нашей страны обнаружено, что у детей, проходящих обучение в специализированных школах или проживающих в интернатах, не предусмотрено особенного

© КЛуговая Е.А., Аверьянова И.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Луговая Елена Александровна — к.б.н., доц., вр.и.о. дир. Научно-исследовательского центра «Арктика», ORCID: 0000-0002-6583-4175

Аверьянова Инесса Владиславовна — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории физиологии экстремальных состояний Научно-исследовательского центра «Арктика», ORCID: 0000-0002-4511-6782

e-mail: Inessa1382@mail.ru

685000 Магадан, пр. Карла Маркса, д. 24

адаптированного питания для детей с ограниченными возможностями здоровья. Единственная особенность состоит в увеличении калорийности рационов, а также частоты приемов пищи в день.

С целью подтверждения актуальности вопроса по проблеме оптимизации рациона ввиду отсутствия специальных программ и нормативов для детей с особыми потребностями в медицинском обслуживании, в том числе проживающих в условиях Севера, проведен углубленный анализ научной литературы по представленной тематике на основе поиска в реферативных базах данных источников рандомизированных контролируемых исследований за период 1994–2020 гг.

Материал и методы исследования

В результате поиска в базе данных литературы для анализа было идентифицировано в общей сложности 326 статей, из которых 268 были получены из PubMed и 50 — через Scopus. Еще 8 статей были найдены через Google Scholar. Из общего числа 326 идентифицированных статей 124 дубликатов были удалены, и 202 статьи были одобрены для следующего этапа отбора. Из оставшихся 220 статей 180 не соответствовали цели настоящего обзора, а 9 были недоступны в Интернете. Таким образом, 31 статья была признана достаточной для обзора. В итоге 33 статьи были проанализированы и включены в обзор.

Нами также проанализирован рацион перспективного меню Государственного казенного учреждения для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, обучающихся по адаптированным образовательным программам «Магаданская школа-интернат». Анализ меню проведен с использованием программы «АСПОН-питание» (Санкт-Петербург). Были проанализированы следующие компоненты рациона: биотин (витамин B_7 , мкг), витамин B_1 (мг), витамин B_{12} (мкг), витамин B_6 (мг), витамин С (мг), витамин D (мкг), витамин Е (мг), витамин B_3 (мг), витамин А (мкг), витамин B_2 (мг), витамин К, (мкг), витамин B_5 (мг), фолиевая кислота (витамин B_9 , мкг). Оценку микроэлементного состава рациона выполняли по следующим характеристикам: Fe (железо, мг); К (калий, мг); Са (кальций, мг); Mg (магний, мг); Mn (марганец, мг); Na (натрий, мг); Р (фосфор, мг); F (фтор, мг); Cl (хлор, мг); Zn (цинк, мг); I (йод, мкг); Cu (медь, мкг); Mo (молибден, мкг); Se (селен, мкг); Cr (хром, мкг).

Кроме того, был проанализирован макронутриентный состав рациона по следующим компонентам: белки (г), жиры (из которых жиры растительного и животного происхождения, г), углеводы, г (с выделением моно- и дисахаридов, клетчатки), а также поведена оценка суточной энергетической ценности рациона (ккал/сут). Полученные данные сравнивали с нормативными уровнями употребления пищевых и биологически активных веществ,

представленных в методических рекомендациях «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп Российской Федерации» (2008) [9].

В перспективном меню представлены следующие нормативные диапазоны потребления макронутриентов и энергетической обеспеченности рациона (табл. 1), указанные в Постановлении Правительства Магаданской области № 945 ПП от 08.11.2017).

Представленные нормы физиологических потребностей в энергии рациона превышают нормативные величины для лиц данной возрастной группы и не соответствуют приведенным ниже средним величинам суточной потребности в энергии для детей г. Магадан, соотнесенных по фактической массе тела магаданских детей (табл. 2). Эти нормы также не соответствуют суточной потребности в энергетической обеспеченности рациона, указанным в методических рекомендациях МР 2.4.5.0107–15 «Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах», в соответствии с которыми суточная энергетическая ценность употребляемой пищи для детей 11–18 лет не превышает 3048 ккал/сут, а для детей 7–11 лет — 2560 ккал/сут [10].

Результаты и обсуждение

На основании результатов зарубежных и отечественных исследований установлено, что особенности питания, в частности избыток углеводов, приводят к гиперактивности и более выраженному агрессивному поведению детей, а недостаток омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, витамина B_{12} , селена, цинка, фолатов вызывает снижение когнитивных функций, повышенную утомляемость, депрессию [7, 11–39]. Установлено, что прием добавок с антиоксидантами улучшает не только когнитивные функции, но и поведенческие симптомы при аутизме [17]. В работе А.М. Khemakhem и соавт. [36] выявлено, что недостаточная концентрация коэнзима- Q_{10} в сыворотке крови играет роль в степени тяжести проявления расстройств аутистического спектра. Показано, что уровень витамина А в сыворотке крови был снижен в группе с аутизмом и его отрицательные уровни достоверно

Таблица 1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах

Table 1. Norms of physiological needs for energy and nutrients

Показатель (в сутки)	7–11 лет	12 лет — 23 года и старше
Энергия, ккал	3209	3715
Белки, г	111,1	130
Жиры, г	118,8	133
Углеводы, г	424	498

коррелировали с тяжестью течения аутизма; таким образом, снижение уровня витамина А в сыворотке крови может играть патогенетическую роль при аутизме [38]. Показано, что пироксидин (витамин В₆) впервые был использован у детей с диагнозом «синдром аутизма», а при применении пироксидина наблюдалось улучшение речи у некоторых детей [39]. В ряде исследований установлена высокая частота непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра [40–44]. В целом многие работы носят фактологический (устанавливающий взаимосвязь) или рекомендательный характер, но конкретных подробных программ и нормативов по питанию детей с ограниченными возможностями здоровья, тем более с учетом регионального компонента, нами не обнаружено.

Проанализированный рацион для группы лиц в возрасте 7–11 лет содержит в среднем 123 г белка, 100 г липидов и 489 г углеводов с энергетической ценностью рациона 3360 ккал/сут. Энергетический вклад белков, жиров и углеводов в рацион имеет соотношение 15:27:59%; отмечена высокая доля моно- и дисахаридов в рационе (170 г), что составляет 19% от вклада в суточный рацион.

Рацион для лиц 7–11 лет характеризуется повышенным вкладом в суточную энергетическую ценность ржаного и пшеничного хлеба (38,2%), обеспечением необходимого уровня клетчатки практически за счет пищевых волокон ржаного хлеба

(42,5%) и частичного вклада перловой крупы (19,5%). Анализируемый рацион характеризуется дефицитными проявлениями следующих микронутриентов и витаминов: каротина (95% от суточной нормы), В₁ — 96%, В₆ — 81%, В₉ — 37%, С — 74%, D — 26%, К — 42%, I — 55%, Zn — 71%. В анализируемом рационе отмечено 2,7 г омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, что соответствует 75% суточной нормы и обеспечиваемой в основном пшеничным хлебом.

Состав рациона из представленного меню для группы лиц 12–23 лет составляет в среднем 145 г белков, 110 г липидов, 572 г углеводов с энергетической ценностью 3893 ккал. Энергетический вклад белков, жиров и углеводов в рацион имеет следующее соотношение 15:26:59% с увеличенной долей моно- и дисахаридов (160 г) до 17% (рекомендация ВОЗ не более 80 г и 10%). При этом 42,1% энергетической ценности и 63,8% клетчатки (12,8 г) обеспечиваются за счет хлеба из пшеничной и ржаной муки (400 г/сут), что не соответствует современным принципам рационального питания. Анализируемое меню характеризуется сниженным уровнем омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (2,5 г, или 60% от нижней границы нормы для центральных регионов России). Кроме того, анализируемый рацион обеспечивает организм менее чем на 23% от текущей потребности в витамине D, витамине В₆ — на 88%, витамине С — на 85%, витамине К — на 25%, I — на 58%, Zn — на 69%.

Таблица 2. Средняя суточная потребность в энергии для детей г. Магадана (в соответствии с физиологическими потребностями в энергии и пищевых веществах для детей всех возрастных групп) [9]

Table 2. Average values of daily energy requirements for children of Magadan (in accordance with the physiological needs for energy and nutrients for children of all age groups) [9]

Возраст, годы	Масса тела, кг	Основной обмен, ккал/сут	Северная надбавка (+15%), ккал/сут	I группа (низкая физическая активность), ккал/сут	II группа физической активности, ккал/сут
Мальчики					
11	36	863	993	1389,8	1588,4
12	43	1027	1181	1653,8	1890,0
13	50	1199	1379	1930,1	2205,8
14	56	1335	1536	2149,9	2457,0
15	62	1499	1724	2413,3	2758,1
16	68	1623	1866	2612,9	2986,2
17	67	1606	1847	2585,2	2954,5
Девочки					
11	39	933	1073	1502,6	1717,3
12	43	1021	1174	1644,2	1879,1
13	47	1139	1309	1833,0	2094,8
14	52	1253	1441	2017,0	2305,2
15	58	1398	1608	2250,6	2572,1
16	56	1339	1540	2156,5	2464,6
17	57	1360	1564	2189,1	2501,8

Проанализированные рационы характеризуется выраженными отклонениями от действующих норм физиологических потребностей, макронутриентов микроэлементного, витаминного состава и избыточной энергетической обеспеченностью. Так, проанализированный рацион двух возрастных групп характеризовался выраженной недостаточностью как по микроэлементному, так и по витаминному составу. Микронутриентный и витаминный состав рациона имел дефицитный характер, что проявлялось более выраженным снижением содержания витамина B_6 (менее 81% в группе 7–11 лет и 88% в группе 12–23 года), B_9 (менее 37% и 45% в группах 7–11 и 12–23 лет соответственно), витамина С (74 и 85% соответственно), витамина D (снижение до 26% у 7–11-летних и до 23% в старшей возрастной группе), витамина К (снижение до 42 и 25%), I (менее 55% у 7–11-летних и 58 % у 12–23-летних), Zn (71 и 69% соответственно).

В меню двух обследованных групп отмечена низкая доля омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (2,7 и 2,5 г соответственно), что составляет 70–75% суточной нормы потребления, при этом обеспечение данным макронутриентом происходит в основном за счет хлеба из пшеничной муки. Необходимо отметить, что проанализированный рацион характеризуется излишней энергетической обеспеченностью, превышающей нормативный диапазон для данных возрастных групп, при этом большая часть суточной энергетической ценности обеспечивается за счет хлеба из ржаной и пшеничной муки (400 г у 12–23-летних и 300 г в группе лиц 7–11 лет).

Таким образом, анализируемое меню как для группы лиц 7–11 лет, так и для более старшей возрастной группы (12–23 года), характеризуется выраженными отклонениями от рекомендуемых нормативных показателей потребностей в пищевых веществах и энергии. Исследованные рационы содержат излишнее количество углеводов на фоне недостаточного содержания жиров при повышенной суточной энергетической ценности, необходимой для детей данных возрастных групп, ведущих достаточно активный образ жизни. При этом рационы характеризовались недостаточностью и несбалансированностью по микро- и макронутриентному составу. В целом фактическое питание характеризуется низкой долей жиров, выраженным дефицитом витаминов и микроэлементов, нарушением соотношения жирных кислот, низкой долей фруктов и овощей на фоне высокой доли ди- и моноуглеводов и избыточной энергетической ценностью.

Важно отметить, что рост и развитие детей происходят в условиях северных территорий, для которых характерна особенность рациона в связи с воздействием экстремальных факторов окружающей среды. Так, сформулированная Л.Е. Паниным в 1978 г. [45] концепция о формировании «полярного

метаболического типа» у жителей Севера в настоящее время признана во многом основополагающей, ведущий признак в которой — снижение энергетической роли углеводов на фоне усиленного липидного и белкового обменов, т.е. происходит переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный [46]. Данные изменения метаболизма служат физиологической адаптацией к «северному стрессу» и обусловлены непосредственным влиянием метеорологических и гелиогеофизических факторов [46, 47]. В работе указывается, что рацион с соотношением белков, жиров и углеводов 16:40:44% является оптимальным для европеоидного населения Крайнего Севера, так как обладает антиатерогенными и антистрессорными свойствами. При углеводном обмене веществ, когда в структуре питания преобладают углеводы (до 64%), отмечаются неадекватные перестройки эндокринной системы, сопровождающиеся активацией гипофизарно-надпочечниковой системы и снижением концентрации липопротеидов высокой плотности, увеличением содержания триглицеридов в липидограмме [45]. «Северный» тип метаболизма обуславливает необходимость преобладания белково-жировых компонентов в пище, а также определенных соотношений не только белков, жиров и углеводов, но и витаминов, макро-, микроэлементов и других «минорных» компонентов пищи [46, 48].

Совместное консультативное совещание экспертов ВОЗ и Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций по рациону и профилактике хронических заболеваний позволило сделать заключение, что, согласно имеющимся данным, достаточное количество клетчатки в рационе связано с потенциальными преимуществами для здоровья; в частности это играет важную роль в профилактике ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и даже различных видов рака [49]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ современный рацион должен характеризоваться повышенной долей фруктов и овощей до 400 г (это приблизительно 1 огурец, 1 помидор, 1 яблоко, 1 банан, 2 больших абрикоса, 1 апельсин, половина грейпфрута, несколько ягод клубники, 1 морковь) [50]. Свежие фрукты можно заменять сухофруктами. В этом случае норма будет меняться: 80 г свежих соответствуют 30 г в сушеном виде, необходимым снижением доли трансжиров, а также снижением доли моно- и дисахаридов — менее 10% от суточной энергетической ценности (стремиться к 5%).

Заключение

Важную роль в контексте представленного обзора литературы и собственных данных играет то, что полученные результаты необходимы для формирования рекомендаций, направленных на коррекцию рациона с целью устранения выраженных дефицитов основных макро- и микронутриентов и избытка моно- и дисахаридов в рационе у детей с наруше-

ниями в ментальной сфере. Эти нарушения служат определенными факторами риска развития хронических заболеваний, которые в том числе могут формироваться одновременно с имеющимся нарушениями. Таким образом, проведенный обзор литературы и данные о фактическом рационе жителей Магаданской области, в частности детей и подростков с ограниченными возможностями здоровья, позволили нам сделать некоторые заключения об особенностях питания для детей с ментальными нарушениями и сформировать рекомендации, направленные на оптимизацию рациона детей при проживании в условиях Севера:

- снижение в рационе доли рафинированных сахаров, газированных напитков, энергоемких продуктов;
- уход от высокоуглеводной диеты;
- повышение доли омега-3-полиненасыщенных жирных кислот;

— соблюдение в рационе достаточного количества витаминов D, A, B₆, B₁₂, микроэлементов — Zn, Se и Mg;

— соблюдение, по возможности, безглютеновой и безказеиновой диеты;

— добавление в рацион коэнзима Q (CoQ₁₀).

— повышение доли фруктов в рационе.

В соответствии с концепцией «полярного метаболического типа» и рекомендациям ВОЗ необходимо сбалансировать питание по основным макронутриентам — белки: жиры: углеводы = 16:40:44%. Для этого необходимо повысить калорийность рациона за счет белков животного происхождения (увеличение употребления рыбы, мяса, исключая красное, мясопродуктов, яиц); увеличить долю жиров животного происхождения; уменьшить долю простых углеводов за счет крахмалсодержащих продуктов, хлебобулочных и кондитерских изделий; увеличить содержание клетчатки за счет фруктов, овощей, бобовых, орехов и семян.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916. 2003. Geneva, Switzerland. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh209> Ссылка активна на 20.06.2021.
2. Van Staveren W.A., de Groot L.C.P., Blauw Y.H., Van der Wiel R.P. Assessing diets of elderly people: problems and approaches. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 221–223. DOI: 10.1093/ajcn/59.1.221s
3. Braunschweig C.L., Gomez S., Sheean P. Nutritional Status and Risk Factors for Chronic Disease in Urban-Dwelling Adults With Down Syndrome. *Am J Mental Retard* 2004; 109: 186. DOI: 10.1352/0895–8017(2004)109<186:NSARF F>2.0.CO;2
4. Humphries K., Traci M.A., Seekins T. Nutrition education and support program for community-dwelling adults with intellectual disabilities. *Intellect Dev Disabil* 2008; 46(5): 335–345. DOI: 10.1352/2008.46:335–345
5. Child and Adolescent Health Measurement Initiative. National Survey of Children's Health, 2007. Data Resource Center on Child and Adolescent Health website. <http://www.nschdata.org>. 2012. (Ссылка активна на 25.06.2021.)
6. Kopetz P.B., Endowed E.D.I. Autism worldwide: prevalence, perceptions, acceptance, action. *J Soc Sci* 2012; 8(2): 196. DOI: 10.3844/jssp.2012.196.201
7. Howard A.L., Robinson M., Smith G.J., Ambrosini G.L., Piek J.P., Oddy W.H. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord* 2011; 15(5): 403–411. DOI: 10.1177/1087054710365990
8. Millichap J.G., Yee M.M. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2012; 129(2): 330–337. DOI: 10.1542/peds.2011–2199
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МП 2.3.1.2432–08. М., 2008; 41. [Norms of physiological needs in energy and food substances for various groups of the population of the Russian Federation. Methodological recommendations. MP 2.3.1.2432–08. М., 2008; 41]
10. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах. Методические рекомендации 2.4.5.0107–15 М., 2016; 9. [Methodological recommendations 2.4.5.0107–15 "Organization of nutrition of preschool and school-age children in organized groups" М., 2016; 9.]
11. Guesnet P., Alessandri J.M. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) — implications for dietary recommendations. *Biochimie* 2011; 93(1): 7–11. DOI: 10.1016/j.biochi.2010.05.005
12. Kris-Etherton P.M., Grieger J.A., Etherton T.D. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids* 2009; 81(23): 99–104. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.05.011
13. Stevens L.J., Zental S.S., Deck J.L., Abate M.L., Watkins B.A., Lipp S.R., Burgess J.R. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 761–768. DOI: 10.1093/ajcn/62.4.761
14. Vancassel S., Blondeau C., Lallemand S., Cador M., Linard A., Lavialle M., Dellu-Hagedorn F. Hyperactivity in the rat is associated with spontaneous low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in the frontal cortex. *Behavioural Brain Res* 2007; 180: 119–126. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.02.032
15. Lauria H.A., Waldrop J. Health Promotion for Individuals With Intellectual Disabilities in the Community. *The Journal for Nurse Practitioners* 2020; 19: 3–41. DOI: 10.1016/j.nurpra.2019.09.004
16. McCann D., Barrett A., Cooper A., Crumpler D., Dalen L., Grimshaw K., Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1560–1567. DOI: 10.1016/s0140–6736(07)61306–3
17. James S.J., Melnyk S., Fuchs G., Reid T., Jernigan S., Pavliv O. et al. Efficacy of methylcobalamin and folic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 425–430. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26615
18. Lien L., Lien N., Heyerdahl S., Thoresen M., Bjertness E. Consumption of Soft Drinks and Hyperactivity, Mental Distress, and Conduct Problems Among Adolescents in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 2006; 96(10): 1815–1820. DOI: 10.2105/ajph.2004.059477
19. El-Baz F.M., Youssef A.M., Khairy E., Ramadan D., Youssef W.Y. Association between circulating zinc/ferritin levels and parent Conner's scores in children with attention defi-

- cit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry* 2019; 62: 68–73. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.09.002
20. *Kozielec T., Starobrat-Hermelin B.* Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnesium Res* 1997; 10: 143–148. DOI: 10.1007/springerreference_81564
21. *Mahmoud M.M., El-Mazary A.A., Maher R.M.* Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Italian J Pediatr* 2011; 37: 60. DOI: 10.1186/1824-7288-37-60
22. *Bloch M.H., Mulqueen J.* Nutritional supplements for the treatment of ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2014; 23: 883–897. DOI: 10.1016/j.jchc.2014.05.002
23. *Агаджанян Н.А., Нотова С.В.* Элементный статус волос на этапах развития стрессорной реакции организма. Вестник Оренбургского государственного университета 2005; 11: 59–61. [Agadzhanjan N.A., Notova S.V. Elemental status of hair at the stages of development of the body's stress response. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2005; 11: 59–61. (in Russ.)]
24. *Горбачев А.Л., Луговая Е.А.* Особенности элементного статуса детей с расстройством аутистического спектра. Микроэлементы в медицине 2019; 20 (3): 20–30. [Gorbachev A.L., Lugovaya E.A. Features of the elemental status of children with autism spectrum disorder. *Mikroelementy v meditsine* 2019; 20(3): 20–30. (in Russ.)] DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-3-20-30
25. *Sidrak S., Yoong T., Woolfenden S.* Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 356–361. DOI: 10.1111/jpc.12483
26. *Bener A., Khattab A. O., Bhugra D., Hoffmann G. F.* Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. *Ann Afr Med* 2017; 16(4): 186. DOI: 10.4103/aam.aam_17_17
27. *Костина О.В.* Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(4): 281–286. [Kostina O.V. The role of iron in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2018; 17(4): 281–286. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1920
28. *Pivina L., Semenova Y., Dosa M., Dauletyarova M., Bjorklund G.* Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *J Mol Neurosci* 2019; 68 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s12031-019-01276-1
29. *McGrath J., Saari K., Hakko H., Jokelainen J., Jones P., Jarvelin M.R. et al.* Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237–245. DOI: 10.1016/j.schres.2003.08.005
30. *McGrath J.J., Eyles D.W., Pedersen C.B., Anderson C., Ko P., Burne T.H. et al.* Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatr* 2010; 67: 889–894. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110
31. *Berk M., Sanders K.M., Pasco J.A., Jacka F.N., Williams L.J., Hayles A.L. et al.* Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1316–1319. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.04.001
32. *Howland R.H.* Vitamin D and depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011; 49:15–18. DOI: 10.3928/02793695-20110111-02
33. *Lerner P.P., Sharony L., Miodownik C.* Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clinical Nutrition ESPEN* 2018; 23: 89–102. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.11.011
34. *Grung B., Sandvik A.M., Hjelle K., Dahl L., Froyland L., Nygard I. et al.* Linking vitamin D status, executive function- ing and self-perceived mental health in adolescents through multivariate analysis: a randomized double-blind placebo control trial. *Scand J Psychol* 2017; 58: 123–130. DOI: 10.1111/sjop.12353
35. *Hebert K.J., Miller L.L., Joinson C.J.* Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. *Autism Res* 2010; 3: 185–190. DOI: 10.1002/aur.136
36. *Khemakhem A.M., Frye R.E., El-Ansary A.* Novel biomarkers of metabolic dysfunction in autism spectrum disorder: potential for biological diagnostic markers. *Metab Brain Dis* 2017; 32(6): 1–15. DOI: 10.1007/s11011-017-0085-2
37. *Zhou W., Li S.* Decreased levels of serum retinoic acid in Chinese children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research* 2018; 269: 469–473. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.091
38. *Avraham Y., Berry E.M., Donskoy M., Ahmad W.A., Vorobiev L., Albeck A., Mankuta D.* Beta-carotene as a novel therapy for the treatment of “Autistic like behavior” in animal models of Autism. *Behav Brain Res* 2019; 364: 469–479. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.09.041
39. *Li Y.J., Li Y.M., Xiang D.X.* Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *Eur J Nutrition* 2018; 57 (7): 2571–2582. DOI: 10.1007/s00394-017-1528-6
40. *Бавыкина И.А., Звягин А.А., Петрова И.В., Настаусева Т.Л.* Маркеры непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом Дауна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 118 (5–2): 64–68. [Bavykina I.A., Zvjagin A.A., Petrova I.V., Nastausheva T.L. Markers of gluten intolerance in children with autism spectrum disorders and Down syndrome. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118 (5–2): 64–68. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20181185264
41. *Звягин А.А., Бавыкина И.А., Бавыкин Д.В.* Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы детской диетологии 2018;16(2): 52–55. [Zvjagin A.A., Bavykina I.A., Bavykin D.V. Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders. *Voprosy detskoj dietologii* 2018; 16(2): 52–55. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-52-55
42. *Cekici H., Sanlier N.* Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutr Neurosci* 2017; 1: 1–11. DOI: 10.1080/1028415x.2017.1358481
43. *Lange K.W., Hauser J., Reissmann A.* Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18 (6): 572–575. DOI: 10.1097/mco.0000000000000228
44. *Звягин А.А., Бавыкина И.А.* Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. Педиатрия 2017; 96 (6): 197–200. [Zvjagin A.A., Bavykina I.A. Gluten-free diet effectiveness in treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatrriya* 2017; 96(6): 197–200. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200
45. *Панин Л.Е.* Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978; 190. [Panin L.E. Energy aspects of adaptation. L.: Meditsine, 1978; 190. (in Russ.)]
46. *Бойко Е.Р.* Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005; 191. [Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North. Yekaterinburg: Uro RAS, 2005; 191 (in Russ.)]
47. *Кочан Т.И.* Годовой мониторинг влияния условий Севера на метаболизм и функционирование сердечно-сосудистой системы человека. Успехи физиологических наук 2007; 1: 55–65. [Kochan T.I. Annual monitoring of the im-

part of Northern conditions on the metabolism and functioning of the human cardiovascular system. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2007; 1: 55–65. (in Russ.)]

48. Буганов А.А., Агабалян А.А., Ионова И.Е. Влияние фактора питания на состояние здоровья населения Крайнего Севера. *Медицина труда и промышленная экология* 2003; 4: 25–28. [Buganov A.A., Agabalyan A.A., Ionova I.E. Influence of nutrition factor on health state of Far North population. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya* 2003; 4: 25–28. (in Russ.)]

49. Nishida C., Uauy R., Kumanyika S., Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr* 2004; 7(1a): 245–250. DOI: 10.1079/phn2003592
50. WHO global strategy on diet, physical activity and health: a framework to monitor and evaluate implementation. Geneva, Switzerland. 2004; 34. DOI: 10.1108/nfs.2004.01734eab.024

Поступила: 18.08.21

Received on: 2021.08.21

Источник финансирования:

Бюджетное финансирование НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Исследование физиологических механизмов перекрестных адаптаций (гипоксия, холод, гиперкапния) и их следовых реакций у человека в целях отбора и прогноза его работоспособности в экстремальных природно-климатических и техногенных условиях окружающей среды».

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Source of financing:

Budget financing of the SRC “Arktika” FEB RAS within the framework of the research theme entitled “Study of the physiological mechanisms of cross-adaptation (hypoxia, cold, hypercapnia) and their trace reactions in humans for the purpose of selecting and predicting their performance in extreme climatic and technogenic environmental conditions”.

Conflict of interest:

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Аутосомно-доминантная умственная отсталость, связанная с геном *MED13L*

О.А. Левченко¹, Г.Е. Руденская¹, Т.В. Маркова¹, Л.А. Бессонова¹, А.В. Марахонов¹,
С.Э. Нагиева², О.А. Щагина¹, А.В. Лавров¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

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

Autosomal dominant intellectual disability associated with the *MED13L* gene

O.A. Levchenko¹, G.E. Rudenskaya¹, T.V. Markova¹, L.A. Bessonova¹, A.V. Marakhonov¹,
S.E. Nagieva², O.A. Shchagina¹, A.V. Lavrov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

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

Умственная отсталость — широко распространенная группа заболеваний, встречающаяся у 1–3% населения. Более половины случаев умственной отсталости обусловлены различными генетическими причинами, в том числе моногенными. В статье описаны три клинических наблюдения *MED13L*-связанной умственной отсталости с аутосомно-доминантным типом наследования. Методами массового параллельного секвенирования у больных выявлены ранее не описанные, вероятно, патогенные варианты p.Cys118delinsTrpSer и p.Gln211fs, а также ранее описанная мутация p.Pro866Leu в гене *MED13L* (NM_015335). Особый интерес представил семейный случай с двумя больными детьми от разных браков матери. В данной семье мутация, обнаруженная у обоих детей, не была обнаружена у матери (исследовали клетки крови и буккальный эпителий). Мы предполагаем наличие материнского гонадного мозаицизма, что позволяет рекомендовать семьям с подтвержденными случаями *MED13L*-ассоциированной умственной отсталости планировать беременность с проведением пренатальной или преимплантационной диагностики. Показано, что заболевание имеет широкое клиническое разнообразие и различается по тяжести даже в пределах одной семьи.

Ключевые слова: дети, умственная отсталость, *MRFACD*, ген *MED13L*, массовое параллельное секвенирование, гонадный мозаицизм.

Для цитирования: Левченко О.А., Руденская Г.Е., Маркова Т.В., Бессонова Л.А., Марахонов А.В., Нагиева С.Э., Щагина О.А., Лавров А.В. Аутосомно-доминантная умственная отсталость, связанная с геном *MED13L*. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 101–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-101-107

Intellectual disability is a widespread group of diseases with population frequency 1–3%. More than half of intellectual disability cases are due to various genetic causes, including monogenic ones. The paper describes three clinical cases of *MED13L*-associated intellectual disability with an autosomal dominant inheritance. Novel probably pathogenic variants p.Cys118delinsTrpSer and p.Gln211fs, as well as the previously described p.Pro866Leu mutation in the *MED13L* gene (NM_015335), were detected in patients by massive parallel sequencing. A rare familial case with two affected maternal half-siblings was of particular interest since the mutation detected in both children was not found in the mother (blood cells and buccal epithelium were investigated). We assume the presence of gonadal mosaicism in the mother, which allows to recommend families with confirmed cases of *MED13L*-associated intellectual disability to plan pregnancies with prenatal or preimplantational diagnostics. The disease has been shown to have a wide clinical variability, even intrafamilial.

Key words: children, intellectual disability, *MRFACD*, *MED13L* gene, massive parallel sequencing, gonadal mosaicism.

For citation: Levchenko O.A., Rudenskaya G.E., Markova T.V., Bessonova L.A., Marakhonov A.V., Nagieva S.E., Shchagina O.A., Lavrov A.V. Autosomal dominant intellectual disability associated with the *MED13L* gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 101–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-101-107

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Левченко Ольга Александровна — науч. сотр. лаборатории редактирования генома Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-9465-4213 e-mail: olevchenko@med-gen.ru

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. научно-консультативного отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-8244-9367

Маркова Татьяна Владимировна — к.м.н., врач-генетик консультативного отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2672-6294

Бессонова Людмила Александровна — врач-генетик консультативного отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-5946-4577

Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-0972-5118

Щагина Ольга Анатольевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики, зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики №1 Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-4962-6947

Лавров Александр Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории редактирования генома Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-4962-6947

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Нагиева Сабина Эльмановна — студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8837-4722

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(1)

Умственная отсталость характеризуется крайне высокой генетической гетерогенностью. Более тысячи генов ассоциированы с моногенными формами умственной отсталости, что значительно усложняет клиническую и молекулярно-генетическую диагностику [1]. Моногенная умственная отсталость имеет аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные формы. В последнее время с развитием технологий массового параллельного секвенирования все чаще выявляют аутосомно-доминантные формы с однонуклеотидными вариантами, возникающими *de novo* [2].

Среди генов, связанных с аутосомно-доминантной умственной отсталостью, *MED13L* (локус 12q24). Гетерозиготные мутации в нем как точковые, так и делеции/дупликации отдельных экзонов или даже целого гена, приводят к умственной отсталости с особенностями фенотипа и с/без врожденных пороков сердца (MRFACD: Mental Retardation and distinctive Facial features with or without Cardiac Defects, OMIM: 616789). Впервые данный ген был ассоциирован с умственной отсталостью и врожденным пороком сердца (транспозиция магистральных артерий) в 2003 г. N. Muncie и соавт. [3] Методом позиционного клонирования исследователи идентифицировали ген, расположенный в точке разрыва сбалансированной транслокации 46,XX,t(12,17)(q24.1;q21), определив его как причину заболевания [3]. К настоящему времени идентифицировано более 73 патогенных генетических вариантов в гене *MED13L* (HGMD v2020.3). P. Tørring и соавт. описали 8 новых больных и провели сравнительный анализ с ранее описанными, предположив, что *MED13L*-связанная умственная отсталость относится к синдромальной и в части случаев может быть диагностирована клинически [4]. Помимо отставания в психоречевом развитии, к общим чертам относятся негрубые черты дисморфогенеза: выступающий лоб, узкие глазные щели, утолщенный кончик носа (bulbous nasal tip), макроглоссия, макростомия или приоткрытый рот, короткая шея; характерна мышечная гипотония. По некоторым данным, *MED13L*-связанная форма составляет 0,5–1% аутосомно-доминантной умственной отсталости, являясь одной из наиболее частых [5, 6]. Болезнь встречается повсеместно.

Представлены три первых российских наблюдения *MED13L*-связанной умственной отсталости, диагностированных нами в ходе клиничко-молекулярно-генетического исследования моногенной умственной отсталости с использованием методов массового параллельного секвенирования. Особый интерес представляет крайне редкий семейный случай: болезнь двух разнополых полусибсов по материнской линии.

Характеристика детей и методы исследования

Объектом исследования были три не связанные между собой неинбредные русские семьи из разных регионов России с 4 больными детьми 3,5–13 лет:

3 девочки (пробанды) и мальчик — полусибс одной из них. Пробанды клинически обследованы нами, о мальчике клинические сведения получены из медицинских документов и от матери.

Методы ДНК-диагностики. У 2 пробандов использовано полное секвенирование экзоза, у одного — секвенирование генома; верификация по Сэнгеру проведена у пробандов, в 2 семьях с изолированными случаями — у обоих родителей, в семье с двумя больными — у матери и больного полусибса (отцы полусибсов недоступны для обследования).

У обследуемых были взяты образцы крови, из которой выделена ДНК с помощью коммерческого набора Quick-DNA Miniprep Kit. Полное секвенирование экзоза пробанда в наблюдении №3 проведено с использованием набора TruSeq® ExomeKit (Illumina) и xGen® Exome Research Panel (IDT) на секвенаторе NextSeq (Illumina). Секвенирование генома больной в наблюдении №2 проведено на секвенаторе BGISEQ/MGISEQ методом парно-концевого чтения (2×150 п.н.) со средним покрытием 30×. Полноэкзомное секвенирование ДНК пробанда в наблюдении №1 проведено в лаборатории «Геномед». Варианты интерпретировали согласно российским рекомендациям [7]. Валидацию выявленных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру провели с использованием пар праймеров из таблицы.

Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР): 5 мин при температуре 95 °С, затем 38 циклов 95 °С в течение 20 с, 62 °С в течение 20 с и 72 °С в течение 20 с. Продукты ПЦР секвенировали с использованием набора для циклического секвенирования ABI PRISM Big Dye Terminator (v 3.1; Applied Biosystems) на генетическом анализаторе ABI3130xl (Applied Biosystems).

STR-анализ по генотипированию 16 полиморфных микросателлитных маркеров выполняли с использованием набора для прямой ПЦР-амплификации AmpFLSTR Identifier (Applied Biosystems).

До массового параллельного секвенирования больным проведен ряд генетических исследований, указанных в описаниях наблюдений. От родителей больных получено информированное согласие.

Результаты

Наблюдение №1. Родители обратились в консультативное отделение МГНЦ в связи с задержкой психомоторного развития у дочери 4 лет.

Таблица. Праймеры для валидации выявленных мутаций
Table. Primers for validating of identified mutations

Праймеры	Наблюдение
F: CAGGAAACTCTCGGTATCTAGCA R: GTGGAAGAAGGACTCTGGGAAAATG	№1
F: AGGGCTCTCCATCATGCCTA R: TTTTGGTGCCAAAGAGTGCG	№2
F: AGCGTAAATCACTCATTCCTTGC R: CCAGGGTGAGCGTCTTCTTT	№3

Семейный анамнез не отягощен. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии. Роды в срок, со стимуляцией, длительным безводным периодом. Масса тела при рождении 2700 г, длина 47 см; диагностирована морфофункциональная незрелость. Были выявлены открытое овальное окно, открытый аортальный проток и дефект межжелудочковой перегородки, не требовавшие хирургического лечения. Девочка выписана домой через 1 мес. Психомоторное развитие протекало с задержкой: сидит с 2 лет, ходит с 3,5 года неуверенно, речь слоговая, обращенную речь понимает на уровне очень простых привычных команд, на имя отзывается, эмоционально реагирует, интересуется игрушками, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы, поведение обычное. Воспитывается дома. Судорог не было. Ребенок наблюдается неврологом, а также офтальмологом в связи с непрогрессирующей частичной атрофией зрительных нервов и кардиологом по поводу синдрома слабости синусного узла и малых аномалий развития сердца.

Данные инструментальных исследований: стимуляционная и игольчатая электронейромиография не выявила признаков нервно-мышечной патологии; при магнитно-резонансной томографии в 8 мес отмечены структурная незрелость, гипомиелинизация белого вещества височных долей, истончение зрительных нервов; аудиометрия обнаружила двустороннюю нейросенсорную тугоухость 1–2-й степени.

Ранее проведен ряд генетических исследований: при кариотипировании и хромосомном микроматричном анализе не найдено патологии; анализом ДНК не подтвержден синдром Фримена–Шелдона; при тандемной масс-спектрометрии выявлено умеренное повышение содержания лейцина и изолейцина в крови (диагностически незначимое); гликозаминоглики мочи в норме.

При осмотре отмечены отставание в росте (92 см, 3–10-й центиль) и масса тела (10 кг, <3-го центиля), некрупная голова (окружность головы 48 см, 3–10 центиль), негрубые черты лицевого дисморфогенеза (эпикант, узкие глазные щели, гипоплазия ноздрей, умеренная микрогнатия), умеренная сгибательная контрактура коленных суставов, варусная косолапость, гиперрефлексия ног (рис. 1, а).

При полноэкзомном секвенировании выявлен вариант неизвестного клинического значения с.354delTinsGTCC, p.Cys118delinsTrpSer в гене *MED13L* (NM_015335). Анализ сегрегации методом секвенирования по Сэнгеру подтвердил *de novo* происхождение варианта. По совокупности критериев оценки патогенности (PM2, PM4, PM6) вариант расценен как вероятно патогенный.

Наблюдение №2. Причиной обращения семьи к генетику служила выраженная задержка психомоторного развития и костная патология у дочери

3 лет 8 мес. Наследственность не отягощена, сестра 2 лет здорова. Девочка родилась от 2-й беременности (1-я — замершая на 12-й неделе), протекавшей с фетоплацентарной недостаточностью в стадии субкомпенсации, гипоксией плода, маловодием. Роды в 38 нед путем экстренного кесарева сечения в связи с ягодичным предлежанием. Масса тела при рождении 2690 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов; диагностирован синдром задержки развития плода 1–2-й степени, выписана домой на 5-е сутки. При нейросонографии в 1 мес выявлена вентрикуломегалия. В 2 мес диагностирована дисплазия тазобедренных суставов. Девочка держит голову с 3 мес, сидит с поддержкой, не стоит и не ходит; гулит с 5–6 мес, в 1,5 года появился лепет, но речи нет, узнает близких, интересуется игрушками, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы; судорог не было. Прежний неврологический диагноз: детский церебральный паралич, микроцефалия, задержка психомоторного развития. Проводилось лечение дисплазии тазобедренных суставов: в 6 и 8 мес поэтапное вправление головок бедренных костей, в 2,5 года корригирующая остеотомия правой бедренной кости и реконструкция крыши вертлужной впадины справа. Наблюдается офтальмологом с диагнозом: птоз I степени, содружественное альтернирующее сходящееся косоглазие, миопический астигматизм, поражение зрительных путей.

Данные инструментальных исследований. При магнитно-резонансной томографии выявлены вентрикуломегалия боковых желудочков без признаков повышения внутричерепного давления, постгипоксические перинатальные изменения головного мозга с признаками его атрофии; на электроэнцефалографии выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга, признаки дисфункции срединных структур, эпилептическая активность не зарегистрирована.

Предшествующее генетическое обследование не выявило хромосомной патологии (кариотип 46, XX) и патогенных вариантов при панельном массовом параллельном секвенировании «наследственные болезни с патологией скелета» (166 генов).

В фенотипе (рис. 1, б) отмечены отставание роста (100 см, 25-й центиль) и масса тела (12 кг, <3-го центиля), микроцефалия (окружность головы <3-го центиля), двусторонний птоз I степени, сходящееся косоглазие, широкий кончик носа, короткий фильтр, узкая верхняя губа, опущенные уголки губ, диспластичные, низко расположенные уши, широкие короткие концевые фаланги пальцев, кифосколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника, гиперподвижность суставов; диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия.

При полногеномном секвенировании выявлен описанный ранее как патогенный миссенс-вариант с.2597C>T (p.Pro866Leu) в гене *MED13L* (NM_015335) [8]. Анализ сегрегации методом

секвенирования по Сэнгеру подтвердил происхождение варианта *de novo*.

Наблюдение №3. Особый интерес представила семья с двумя больными детьми общей матери и разных отцов (родословная на рис. 2).

Пробанд — девочка 7 лет (II-2). Мать обратилась в консультативное отделение МГНЦ в связи с отставанием дочери в психоречевом развитии, утомляемостью, двигательной неловкостью, падениях при ходьбе. Семейный анамнез: умственная отсталость у полусибса 13 лет (II-1); описание — см. ниже. Пробанд родилась от 3-й беременности, протекавшей с кровотечением на 5-й неделе, выраженным токсикозом на 8–10-й неделях; на 30-й неделе в связи с раскрытием шейки матки установлен акушерский пессарий до 38-й недели. Роды самостоятельные, срочные. Масса тела при рождении 2690 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Получала антибактериальную терапию в связи с подозрением на внутриутробную пневмонию. Диагностированы внутриутробная асфиксия, внутриутробная гипотрофия 2-й степени. Выписана домой на 7-е сутки. Отмечены мышечная гипотония, врожденное косоглазие.

С рождения девочка развивалась с задержкой. Стоит с 2 лет, пошла после 3 лет неустойчиво. Начала гулить в срок, но речь не сформировалась, девочка произносит единичные слоги, ограниченно понимает обращенную речь, выполняет доступные инструкции;

навыки опрятности сформированы частично, отмечался период стереотипных движений (сейчас отсутствуют), эпилептических приступов не было. Посещает 1-й класс коррекционной школы, формально. Поведение адекватное.

Ранее проведенные генетические исследования: кариотип 46,XX; при хромосомном микроматричном анализе, ДНК-диагностике синдромов Прадера–Вилли и Ретта (поиск точковых мутаций и крупных делеций гена *MECP2*) патологических изменений не выявлено.

При осмотре: масса тела 30 кг (97-й центиль), рост 130 см (97-й центиль), окружность головы 53 см (90-й центиль), высокий лоб, глазные щели D>S, альтернирующее сходящееся косоглазие широкий кончик носа, диастема, кариес, аномалия прикуса, длинные пальцы, мышечная дистония, моторная неловкость (рис. 1, в).

Брат 13 лет (II-1 на рис. 2) родился от 1 беременности с массой тела 4000 г и длиной 57 см, были перинатальные осложнения, из родильного дома переведен в стационар. Моторное развитие с небольшим отставанием, пошел после года. Речи нет. Навыки опрятности не сформированы, самостоятельно ест. Судорог не было. Мальчик необучаем, имеются аутистиподобные поведенческие особенности, с 9 лет воспитывается в интернате из-за появившегося агрессивного поведения (мать посещает сына,

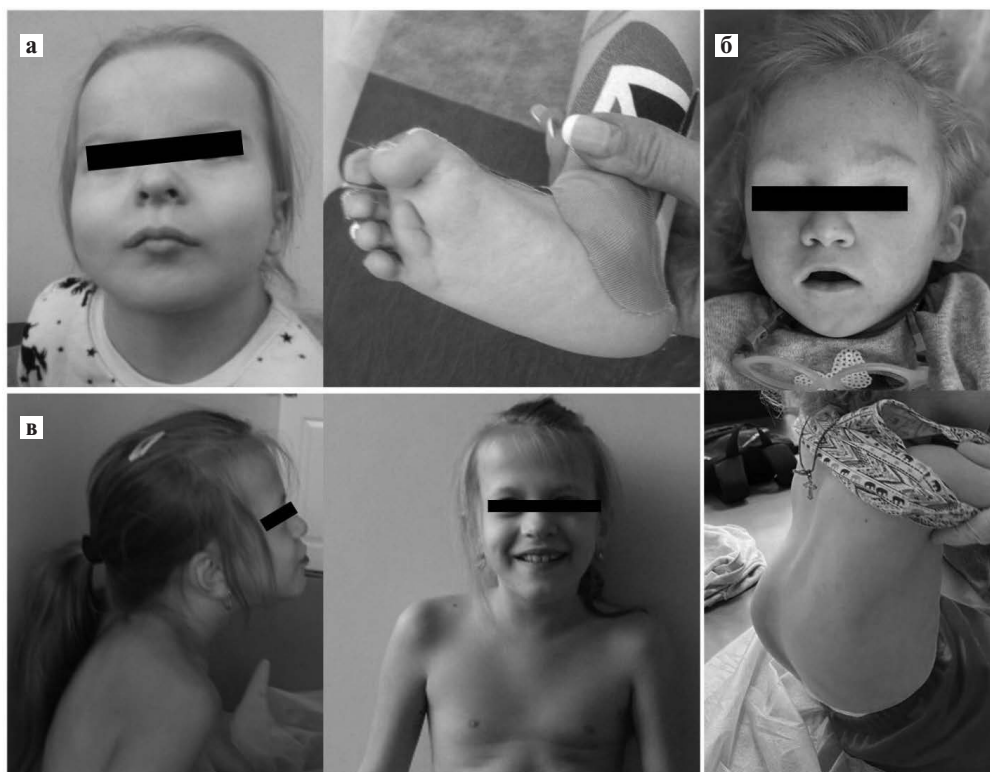


Рис. 1. Фото больных девочек.

а, б, в — наблюдения №1, №2 и №3 соответственно.

Fig. 1. Photos of patients.

а, б, в — cases 1, 2 and 3 respectively.

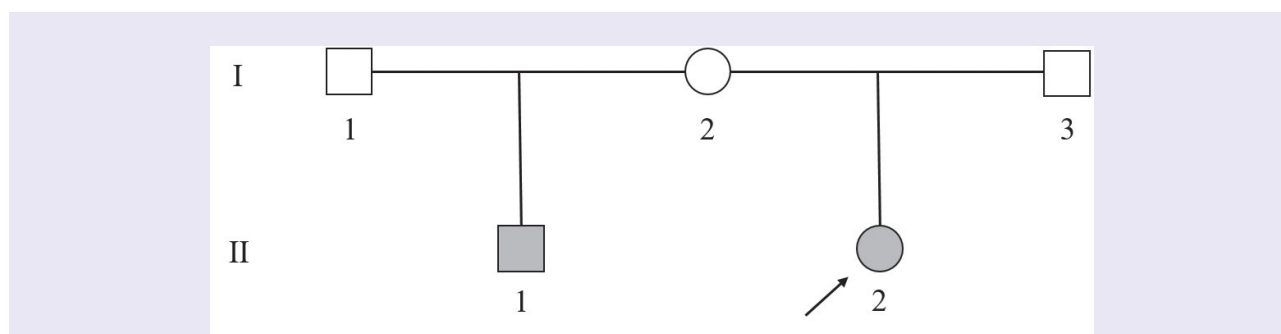


Рис. 2. Родословная семьи в наблюдении №3.

Fig. 2. Pedigree of case 3.

но из-за поведения не могла привезти его для осмотра). Наблюдается с диагнозом атонически-астатической формы детского церебрального паралича. При магнитно-резонансной томографии выявлены очаги демиелинизации. По фото: рост выше среднего, худощавого телосложения, страбизм; черты семейного сходства с сестрой; со слов матери, половые органы крупные, как у отца.

Проведенный ранее анализ метилирования промоторной области гена *FMR1* не выявил изменений, характерных для синдрома Мартина–Белл.

При секвенировании экзона у пробанда выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 29 гена *MED13L* (chr12:116403943 G>del), приводящий к сдвигу рамки

считывания (с.6331delC, p.Gln2111fs, NM_015335), в гетерозиготном состоянии. Данный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. По совокупности критериев оценки патогенности (PVS1, PM2) вариант расценен как вероятно патогенный.

Методом секвенирования по Сэнгеру данный вариант был выявлен у обоих детей; у матери он отсутствовал как в ДНК, выделенной из клеток крови, так и в дополнительно исследованной ДНК буккального эпителия (рис. 3).

Проведен анализ степени родства с помощью STR-маркеров. Вероятность того, что пробанды являются полными сибсами, составила 50%, полусибсами — также 50%. Однако, учитывая патогенность

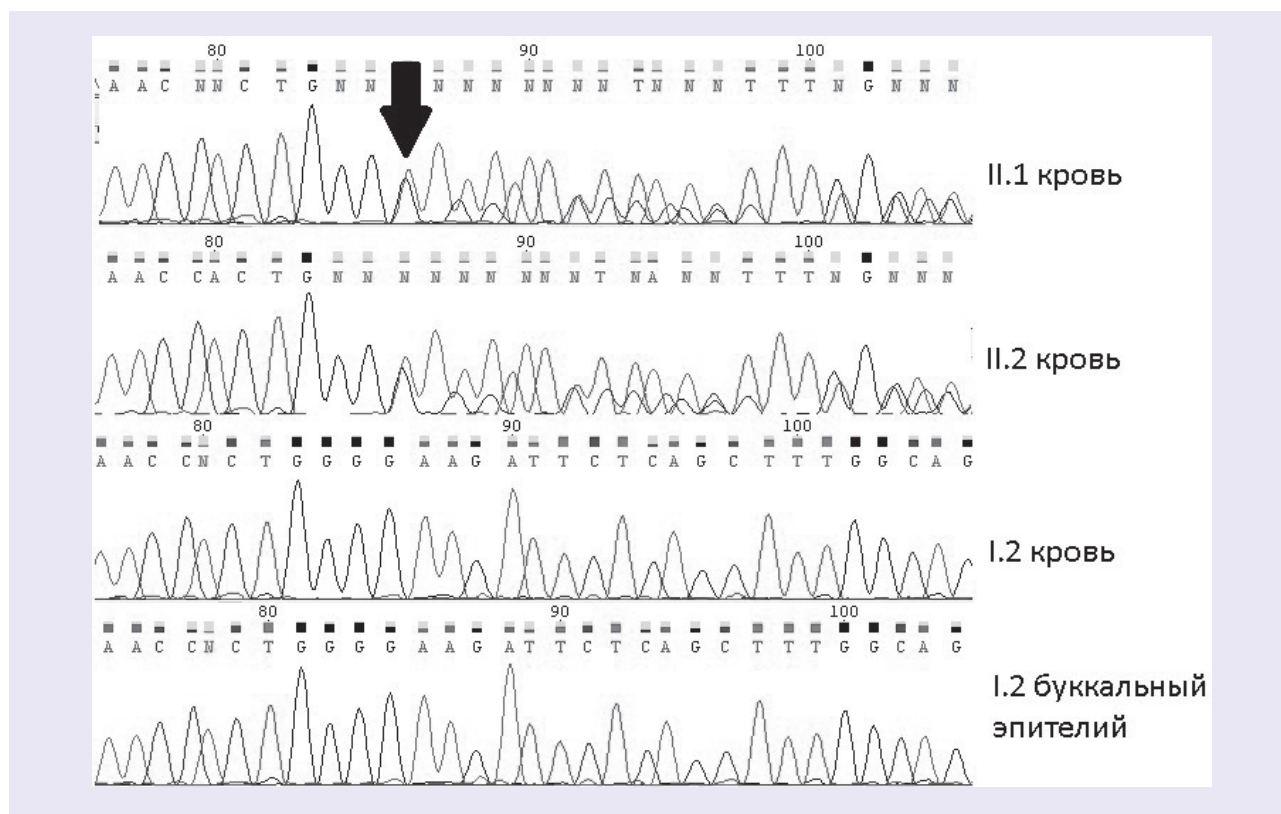


Рис. 3. Сиквенограммы больных и матери в наблюдении №3. Стрелкой обозначено начало сдвига рамки считывания.

Fig. 3. Sequenograms of patients and mothers in case 3. The arrow indicates the beginning of the reading frame shift.

выявленного варианта в гене *MED13L*, вероятность того, что он был унаследован от одного или обоих отцов, крайне мала. Таким образом, в данной семье наиболее вероятен гонадный мозаицизм матери.

Обсуждение

Несмотря на то что *MED13L*-связанная умственная отсталость описана сравнительно недавно, количество и разнообразие клинических случаев велико. Т. Smol и соавт. [8] в 2018 г. проанализировали группу 66 больных, 36 из которых были участниками их собственного исследования. Согласно полученным данным умственную отсталость/задержку психомоторного развития имели 100% больных. Наиболее типичным неврологическим симптомом оказалась мышечная гипотония (68%), частыми внешними признаками — приоткрытый рот (78%) и широкий кончик носа (79%), нередко — антимонголоидный разрез глаз. К менее частым, но клинически важным симптомам относятся атаксия, аутистические черты, судороги, микроцефалия. Врожденные пороки сердца имелись в 17% случаев. Нередко выявляют неспецифические изменения при магнитно-резонансной томографии. В единичных случаях отмечены такие признаки, как микропенис, крипторхизм, гирсутизм, крупные резцы, косолапость, раздвоенный большой палец рук, синдактилия II–III пальцев ног, ожирение и др. У всех описанных нами пациентов имелся страбизм, тогда как в литературе этот признак не назван как частый, в одном случае не описанная ранее двусторонняя нейросенсорная тугоухость и дисплазия тазобедренных суставов. Лицевой фенотип оказался достаточно разнообразным. Несмотря на общие особенности девочек, *MED13L*-связанную умственную отсталость нельзя назвать узнаваемым синдромом. R. Asadollahi и соавт. [9] предлагают проводить дифференциальную диагностику с генетически гетерогенным синдромом Kleefstra (OMIM 610253, 617768), делециями 1p36 и 22q11.2. У двоих пациентов, фенотипически схожих с синдромом Корнелии де Ланге, был описан *de novo* вариант в гене *MED13L* [10]. По нашим неопубликованным данным, в выборке пациентов с несиндромальной умственной отсталостью мутации в гене *MED13L* являются наиболее частыми, наравне с мутациями в генах *ADNP* и *PTEN*. Среди всей выявленной патологии *MED13L*-связанная умственная отсталость составила 5%, среди аутосомно-доминантных форм — 7%.

Мутационный спектр гена *MED13L* разнообразен, большая часть описанных патогенных вариантов приводит к прекращению синтеза белка — это нонсенс-варианты, олигонуклеотидные инсерции и делеции, изменения в канонических сайтах сплайсинга, а также крупные делеции нескольких экзонов

или даже целого гена. Миссенс-замены в данном гене встречаются реже, но отнюдь не исключены. К. Utami и соавт. [11] показали важность гена *MED13L* в миграции клеток краниального нервного гребня на ранних этапах эмбриогенеза, нарушение которой вносит вклад в краниофациальные дефекты, наблюдаемые у больных.

Большая часть патогенных вариантов относится к вновь возникшим (*de novo*), однако описаны два семейных случая. Т. Yamamoto и соавт. [12] описали двух девочек с гетерозиготной делецией на хромосоме 12 размером 125 000 п.н., включающей 3–14 экзоны гена *MED13L*. Данная делеция не привела к сдвигу рамки считывания. Методом секвенирования по Сэнгеру у матери девочек был выявлен низкоуровневый соматический мозаицизм, не приводящий к клиническим проявлениям. Фенотип сестер в значительной мере различался: в отличие от младшей сестры у старшей девочки были выявлены микроцефалия, краниосиностоз метопического и сагиттальных швов, а также дефицит гормона роста. В описанном нами семейном случае также есть отличия в течении заболевания: у мальчика отсутствуют речь, навыки опрятности и самообслуживания, наблюдаются аутистические черты, периодически агрессивность, тогда как девочка имеет относительно лучшее умственное развитие без особенностей поведения. Еще один случай описали Т. Smol и соавт. [8] у разнополых сибсов был выявлен патогенный вариант с.5588+1G>A в каноническом сайте сплайсинга гена *MED13L*, при этом у родителей данный вариант не обнаружен. В отличие от наблюдения Т. Yamamoto и соавт. [12] в этом случае вероятен гонадный мозаицизм одного из родителей, как и в нашем наблюдении с предполагаемым гонадным мозаицизмом матери. Феномен гонадного мозаицизма изучен не при всех наследственных болезнях и в большинстве случаев является редким, однако, например, при миодистрофии Дюшенна/Беккера его частота достигает 15% [13]. При *MED13L*-связанной умственной отсталости доля случаев с мозаицизмом не так высока, но, по нашим примерным расчетам, превышает 2%, что позволяет рекомендовать проведение пренатальной диагностики родителям, имеющим больного ребенка.

Заключение

MED13L-связанная форма вносит значимый вклад в молекулярно-генетическую структуру моногенной несиндромальной умственной отсталости. В данной работе подтверждено клиническое разнообразие данной нозологии. Найдены две ранее не описанные мутации в гене *MED13L*. Описан третий в мире семейный случай болезни, вероятно, обусловленный гонадным мозаицизмом матери по мутации *MED13L*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л. Генетика умственной отсталости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(6): 13–20. [Lavrov A.V., Bannikov A.V., Chausheva A.I., Dadali E.L. Genetics of mental retardation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2016; 61(6): 13–20. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–13–20
2. Vissers L., de Ligt J., Gilissen C., Janssen I., Stehouwer M., de Vries P. et al. A de novo paradigm for mental retardation. Nat Publ Gr 2010; 42(12): 1109–1112. DOI: 10.1038/ng.712
3. Muncke N., Jung C., Rüdiger H., Ulmer H., Roeth R., Hubert A. et al. Missense Mutations and Gene Interruption in PROS-IT240, a Novel TRAP240-Like Gene, in Patients with Congenital Heart Defect (Transposition of the Great Arteries). Circulation 2003; 108(23): 2843–2850. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103684.77636.CD
4. Tørring P.M., Larsen M.J., Brasch-Andersen C., Krogh L.N., Kibæk M., Laulund L. et al. Is MED13L-related intellectual disability a recognizable syndrome? Eur J Med Genet 2019; 62(2): 129–136. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.06.014
5. Wiczkorek D. Autosomal dominant intellectual disability. Medgen 2018; 30(3): 318–322. DOI: 10.1007/s11825–018–0206–2
6. The Deciphering Developmental Disorders Study., Fitzgerald T., Gerety S., Jones W., Van Kogelenberg M., King D. et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. Nature 2015; 519(7542): 223–228. DOI: 10.1038/nature14135
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. 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., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). Meditsinskaya genetika 2019; 18(2): 3–23. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998.2019.02.3–23
8. Smol T., Petit F., Piton A., Keren B., Sanlaville D., Afejar A. et al. MED13L-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype. Neurogenetics 2018; 19(2): 93–103. DOI: 10.1007/s10048–018–0541–0
9. Asadollahi R., Zweier M., Gogoll L., Schiffmann R., Sticht H., Steindl K. et al. Genotype-phenotype evaluation of MED13L defects in the light of a novel truncating and a recurrent missense mutation. Eur J Med Genet 2017; 60(9): 451–464. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.06.004
10. Aoi H., Mizuguchi T., Ceroni J.R., Kim V.E.H., Furquim I., Honjo R.S. et al. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. J Hum Genet 2019; 64(10): 967–978. DOI: 10.1038/s10038–019–0643–z
11. Utami K.H., Winata C.L., Hillmer A.M., Aksoy I., Long H.T., Liany H. et al. Impaired development of neural-crest cell-derived organs and intellectual disability caused by MED13L haploinsufficiency. Hum Mutat 2014; 35(11): 1311–1320. DOI: 10.1002/humu.22636
12. Yamamoto T., Shimojima K., Ondo Y., Shimakawa S., Okamoto N. MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. Am J Med Genet Part A 2017; 173(5): 1264–1269. DOI: 10.1002/ajmg.a.38168
13. Helderma-van Den Enden A.T., de Jong R., den Dunnen J.T., Houwing-Duistermaat J.J., Kneppers A.L., Ginjaar H.B. et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. Clin Genet 2009; 75(4): 465–472. DOI: 10.1111/j.1399–0004.2009.01173.x

Поступила: 16.07.21

Received on: 2021.07.16

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ МГНЦ.

The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for RCMG with usage of RCMG “Genome” NGS Core Unit.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ митохондриальной ДНК в нескольких поколениях одной семьи: значение для дифференциальной диагностики митохондриального заболевания

Н.А. Литвинова¹, В.С. Сухоруков^{1,2}, Н.С. Ардаширова², Д.Р. Ахмадуллина², Т.И. Баранич^{1,2}

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

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Analysis of mitochondrial DNA in several generations of the same family: implications for the differential diagnosis of mitochondrial disease

N.A. Litvinova¹, V.S. Sukhorukov^{1,2}, N.S. Ardashirova², D.R. Akhmadullina², T.I. Baranich^{1,2}

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

²Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

Митохондриальная недостаточность не всегда имеет яркие полисистемные проявления, клинически отражающие дисфункции этих органелл, ее диагностика сложна как с клинической, так и лабораторной точки зрения. В данном случае мы описываем семью со стертыми или неявными соответствующими клиническими проявлениями в 3 поколениях, полная геномная оценка митохондриальной ДНК у которых позволила выявить наследуемые патологические изменения. Такого рода результаты важны для понимания молекулярных процессов развития митохондриальных заболеваний и дальнейшей разработки специфической терапии.

Ключевые слова: дети, митохондриальная ДНК (мтДНК), митохондрии, митохондриальная энцефаломиопатия, гетероплазмия, нейродегенерация.

Для цитирования: Литвинова Н.А., Сухоруков В.С., Ардаширова Н.С., Ахмадуллина Д.Р., Баранич Т.И. Анализ митохондриальной ДНК в нескольких поколениях одной семьи: значение для дифференциальной диагностики митохондриального заболевания. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 108–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-108-111

Mitochondrial insufficiency does not always have vivid polysystemic manifestations that clinically reflect the dysfunction of these organelles. Diagnosis can be difficult both from a clinical and laboratory point of view. In this case, the authors describe a family with erased or not obvious corresponding clinical manifestations in 3 generations. Complete genomic assessment of mitochondrial DNA gave enabled the authors to identify inherited pathological changes. These findings are very important for understanding the molecular processes of mitochondrial disease development and the further development of specific therapy.

Key words: children, mitochondrial DNA (mtDNA), mitochondria, mitochondrial encephalomyopathy, heteroplasmy, neurodegeneration.

For citation: Litvinova N.A., Sukhorukov V.S., Ardashirova N.S., Akhmadullina D.R., Baranich T.I. Analysis of mitochondrial DNA in several generations of the same family: meaning for the differential diagnosis of mitochondrial disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 108–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-108-111

Митохондрии как внутриклеточные органеллы занимают около четверти объема клетки и содержатся практически во всех эукариотических клетках, продуцируя клеточную энергию путем окислительного фосфорилирования и отвечая за множество других функций. Они содержат свой собственный геном: митохондриальную ДНК

(мтДНК), повреждения которого играют важную роль в развитии многих наследственно обусловленных заболеваний и особенностей метаболизма. Известно, что митохондриальный геном уникален и крайне вариателен. Часть вариантов мтДНК филогенетически развивалась по мере расселения человечества и закреплена наследованием на протяжении тысяч лет — эти полиморфизмы систематизированы в так называемые гаплогруппы [1]. Генные варианты мтДНК можно подразделить на четыре категории по сроку возникновения: 1) гаплогруппы — микроэволюционно закрепленные этноспецифические группы полиморфизмов мтДНК; 2) варианты, возникшие в недавних поколениях по материнской линии; 3) варианты *de novo*, появившиеся в яйцеклетке до или после оплодотворения; 4) соматические мутации [2]. К настоящему времени митохондриальный геном хорошо изучен, но распространенность патогенных вариаций мтДНК, гетероплазмии и их патогенный потенциал остаются недооценены, особенно в современном ожидании восстановления нормальной клеточной

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Литвинова Наталья Александровна — науч. сотр. Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-6672-7662

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф. Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. лабораторией нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-0552-6939

Баранич Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-8999-9986 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ардаширова Наталья Сергеевна — асп. Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-4813-9912

Ахмадуллина Дилра Робертовна — асп. Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0001-6491-2891

125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80

функции за счет трансплантации функционально жизнеспособных митохондрий.

В данной статье описана семья, в нескольких поколениях которой полное секвенирование мтДНК позволило объяснить имеющиеся признаки митохондриальной энцефалопатии. Об уникальности полученных данных свидетельствует практически полное отсутствие в научной литературе информации об особенностях митохондриальной ДНК у нескольких поколений одной семьи при таких заболеваниях.

Клинический случай. Пациентка (бабушка пробанда) Н., 1953 г.р., основное заболевание «митохондриальная энцефаломиопатия». Проходила обследование в ФГБНУ Научный центр неврологии в 2014 г. Жалобы при поступлении на общую слабость, головокружение, нарушение координации движений, онемение голеней и бедер (по наружной поверхности), эпизоды двоения в глазах, эпизоды заложенности уха, одышку, «перебои в сердце», судороги в мышцах голеней.

Анамнез заболевания: в возрасте 5 лет появились гиперкинезы рук и лица («гримасничанье»), был поставлен диагноз «ревматическая хорея». Гиперкинезы регрессировали спустя год. Примерно с этого же возраста отмечает утомляемость, плохую переносимость физических нагрузок, боли в мышцах голеней. На втором десятилетии жизни стали беспокоить частые интенсивные головные боли со рвотой. С 21 года — судороги в мышцах ног; с 48 лет отмечены инсультоподобные эпизоды с потерей сознания, сопровождающиеся головокружением, нарушением координации движений с преходящими парезами ног. В 2004 г. такой эпизод расценен как ишемический инсульт с картиной ишемического очага при магнитно-резонансной томографии головного мозга. В 2007 г. выполнена биопсия четырехглавой мышцы бедра, при которой выявлены морфологические и гистохимические признаки митохондриальной недостаточности. С этого времени принимает препараты митохондриальной группы с хорошим эффектом. Последняя госпитализация в 2009 г. Из обследования: лактат — норма; электроэнцефалограмма: билатерально-синхронная негрубая пароксизмальная активность в височно-лобных отделах (больше слева); акустические стволовые вызванные потенциалы — нарушение функции левого слухового нерва, нарушение функции слуховых структур на медулло-понтинном уровне; электромиография: на исследованном уровне данных, подтверждающих первично-мышечное поражение, нет; магнитно-резонансная томография головного мозга: без патологии; эхокардиография: размеры полостей сердца в норме, толщина миокарда левого желудочка в норме, локальных нарушений сократимости нет; электрокардиограмма: без патологических изменений. За последние годы отмечает учаще-

ние эпизодов головокружение, нарастание общей слабости, появление эпизодов двоения. L-лактат от 02.2014 г 6,2 ммоль/л, магнитно-резонансная томография головного мозга: единичные сосудистые очаги, вариант строения гипофиза (дифференцировать от микроаденомы). Пациентка принимает постоянно идебенон и другие препараты нейрометаболической группы курсами, а также кальций-D3-никомед форте 500 мг 2 раза в сутки; золедроновая кислота 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год, на курс 6 вливаний в связи с непереносимостью пероральных бисфосфонатов.

Семейный анамнез. Мать пациентки страдала мигренеподобными головными болями, плохо переносила физические нагрузки. У пациентки (бабушка пробанда) есть сын (дядя пробанда) и дочь (мама пробанда), обоим поставлен диагноз «митохондриальная энцефаломиопатия». Сыну пациентки (дядя пробанда) 1988 г.р., в возрасте 8 лет было проведено исследование биоптата четырехглавой мышцы бедра в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, где он находился на обследовании с диагнозом «синдром Элерса—Данло, аутосомно-доминантный тип наследования, вероятнее всего, 3-го типа». По результатам биопсии поставлен диагноз «первичная митохондриальная недостаточность», позднее — «митохондриальная энцефаломиопатия». Дети сына пациентки (дядя пробанда) здоровы и не имеют проявлений или жалоб с неустановленным диагнозом.

У дочери пациентки (мама пробанда) 1977 г.р., в 1 год имелись насильственные гиперкинезы лицевой мускулатуры и рук; в 4 года развился тетрапарез, был диагностирован детский церебральный паралич; с 5 лет беспокоят сильнейшие диффузные головные боли. В развитии не отставала, училась на «отлично», но отмечала снижение оперативной памяти. До 12 лет страдала анурезом. В 14 лет был приступ психомоторного возбуждения с галлюцинациями. С 16 лет начала «пришлепывать» стопами, наблюдалось изменение походки. В 17 лет появились слабость и онемение стоп. В 22 года развился птоз век, купировавшийся самостоятельно. В 1997 г. (20 лет) обратилась в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ в связи с диагнозом брата, где был поставлен диагноз «синдром Элерса—Данло, аутосомно-доминантный тип наследования, вероятнее всего, 3-го типа», там же была выполнена биопсия четырехглавой мышцы бедра и по результату поставлен диагноз «первичная митохондриальная недостаточность», позднее — «митохондриальная энцефаломиопатия». Внук пациентки — сын дочери (пробанд), 2015 г.р., проходил обследование в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в возрасте 3,5 года с диагнозом «синдром мышечной дистонии с элементами гипотонии», психоре-

ческое, интеллектуальное и моторное развитие соответствовало возрасту. В возрасте 5 лет у мальчика отмечали утомляемость, плохую переносимость физических нагрузок, при стандартном обследовании нарушений не выявлено.

Было проведено генетическое исследование мтДНК семьи в 3 поколениях: пациентка (бабушка пробанда) 67 лет, дочь пациентки (мама пробанда) 45 лет и внук пациентки (пробанд) 5 лет, в которой пациентка и ее дочь с основным заболеванием митохондриальная энцефаломиопатия. Исследование осуществлялось согласно принципам экспертного использования молекулярно-генетических индивидуализирующих систем для анализа митохондриальной ДНК человека методом NGS.

Результаты

При секвенировании митохондриальной ДНК пациентки (бабушка пробанда) были выявлены вариации гаплогруппы, а также гетероплазмия — 2G при 101-кратном прочтении, уровень составил 20,79%, 310insC при 328-кратном прочтении, уровень составил 68,16%, 16565insG при 160-кратном прочтении, уровень составил 20%. При секвенировании мтДНК дочери пациентки (мама пробанда) были выявлены вариации гаплогруппы, а также гетероплазмия — 2G при 124-кратном прочтении, уровень составил 20,16%, 310insC при 407-кратном прочтении, уровень составил 69,23%. При секвенировании мтДНК внука пациентки (пробанда) были выявлены вариации гаплогруппы и 16365T вариант, а также гетероплазмия: 4insGATC при 86-кратном прочтении, уровень составил 20,83%, 310insC при 303-кратном прочтении, уровень составил 66,58%. В таблице представлены вариативные данные мтДНК между родственниками по материнской линии.

Обсуждение

Варианты расхождения в мтДНК между родственниками не являются гаплогрупповыми (определяется группа HV0f) и в основном представлены в виде гетероплазмии: 1) у пациентки (бабушка пробанда) и ее дочери (мама пробанда) вариант 2G, который не описан ранее; представлен в одинаковой степени гетероплазмии; казалось бы, явно

наследуемый вариант, но у внука пациентки (пробанда) он не определяется; 2) через 2 сайта у внука пациентки (пробанда) выявлена индивидуальная гетероплазмия 4insGATC — вариант, не описанный ранее; 3) индивидуальный вариант внука пациентки (пробанда) 16365T, часто встречается в нормальных мтДНК человека, но является соматическим; 4) у пациентки (бабушка пробанда) вариант 16565 insG располагается в контрольном регионе (CR) и затрагивает всю область управления (включая 7S DNA D-петлю смещения), попадая также на место крепления мембраны (АТТ). Данный вариант не относится к гаплогрупповым и не описан ранее, в данной семье не наследуется, т.е. является соматической мутацией в мтДНК или переданся от предков пациентки (бабушка пробанда).

Указанные изменения произошли на участке мтДНК МТ-АТТ с 15925 по 499 нуклеотид, это место крепления мембраны, связанное с репликацией митохондриальной ДНК [3, 4]. Вариант может приводить к нарушению суперспирализации мтДНК или распутыванию взаимосвязанных молекул мтДНК после репликации мтДНК, что может приводить к дефектам функции митохондрий [5]. К.Е. Menger и соавт. (2021) [5] предположили, что степень упаковки мтДНК с помощью TFAM (транскрипционный фактор А, митохондриальный) регулирует активность транскрипции и репликации в митохондриях. Так как непонятно, каким образом происходит упаковка при увеличении митохондриальной ДНК-цепи в указанной локализации, то существует вероятность, что это и отражается на вышеуказанных активностях. Варианты малой гетероплазмии могут частично искажать суперспирализацию мтДНК или мешать распутыванию взаимосвязанных молекул мтДНК после их репликации, что может приводить к дефектам функции митохондрий и усугубляться в случае накопления гетероплазмии патогенных вариантов.

Заключение

При слабых клинических проявлениях митохондриальной недостаточности в дошкольном возрасте со стертым или неявным семейным анамнезом очень важно оценить мтДНК в разных поколениях (провести глубокое секвенирование мтДНК для выявления

Таблица. Вариативные данные мтДНК полученных результатов, между родственниками по материнской линии
Table. Variable mtDNA data obtained between maternal relatives

Позиция мтДНК	Референс	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Гетероплазмия
2	A	G	G	0	+
4	C	0	0	ins GATC	+
16365	C	0	0	T	—
16565	C	insG	0	0	+

Примечание. Позиция мтДНК указывает на место расположение в гене. Референс — эталонная последовательность (rCRS) в GenBank NC_012920.1. Вариант 1 — данные пациентки (бабушка пробанда). Вариант 2 — дочь пациентки (мама пробанда). Вариант 3 — внук пациентки (пробанд). Гетероплазмия выявленная «+», невыявленная «—».

любых вариаций и низкого уровня гетероплазмий). Это, несомненно, может отразиться на будущем диагнозе пациента. Полученные данные могут быть

важны для создания таргетной терапии заболевания и внести вклад в изучение и понимание обеспечения долголетия на молекулярном уровне.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Литвинова Н.А., Сухоруков В.С., Николаева Е.А., Артемьева С.Б., Воронкова А.С., Шербо С.Н. Генетические вариации митохондриальной ДНК при отсутствии признаков гипоксической недостаточности. Медицинский алфавит 2018; 2(31): 45–49. [Litvinova N.A., Suhorukov V.S., Nikolaeva E.A., Artem'eva S.B., Voronkova A.S., Shherbo S.N. Genetic variations of mitochondrial DNA in absence of hypoxic deficiency signs. Meditsinskii alfavit 2018; 2(31): 45–49. (in Russ.)]
2. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Баранич Т.И., Иллариошкин С.Н. Роль индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК в патогенезе болезни Паркинсона. Генетика 2020; 56(4): 392–400. [Suhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A., Baranich T.I., Illarioshkin S.N. The Role of Mitochondrial DNA Individuality in the Parkinson's Disease Pathogenesis. Genetika 2020; 56(4): 392–400. (in Russ.)]
3. Albring M., Griffith J., Attardi G. Association of a protein structure of probable membrane derivation with HeLa cell mitochondrial DNA near its origin of replication Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74 (4): 1348–1352.
4. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H., Coulson A.R., Drouin J. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 1981; 290 (5806): 457–465
5. Menger K.E., Rodríguez-Luis A., Chapman J., Nicholls T.J. Controlling the topology of mammalian mitochondrial DNA. Open Biol 2021;11(9):210168. DOI: 10.1098/rsob.210168

Поступила: 23.12.21

Received on: 2021.12.23

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00009.

The reported study was funded by RFBR according to the research project № 19-015-00009.

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.

Интраоперационная манифестация синдрома слабости синусного узла у ребенка 8 месяцев

И.Н. Захарова, И.И. Пшеничникова, Т.М. Творогова

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

Intraoperative manifestation of sick sinus syndrome in an eight-month-old child

I.N. Zakharova, I.I. Pshenichnikova, T.M. Tvorogova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Синдром слабости синусного узла характеризуется постепенно прогрессирующим дефицитом ритмоводящей функции синусного узла и может длительно не проявляться клинически. Во время анестезии и/или оперативного вмешательства он может впервые проявиться в виде выраженной, рефрактерной к атропину брадикардии или внезапной асистолии. В приведенном клиническом наблюдении описана интраоперационная манифестация синдрома слабости синусного узла у мальчика 8 мес. Проведен анализ опубликованных данных по ведению хирургических пациентов с нарушением функции синусного узла.

Ключевые слова: дети, синдром слабости синусного узла, анестезия, брадикардия, остановка сердца.

Для цитирования: Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М. Интраоперационная манифестация синдрома слабости синусного узла у ребенка 8 месяцев. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 112–119. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–112–119

Sick sinus syndrome is characterized by a gradually progressive deficit in the function of the sinus node and may not manifest itself clinically for a long time. During anesthesia and/or surgery, it may first appear in the form of severe, atropine-refractory bradycardia or sudden asystole. The presented clinical case describes the intraoperative manifestation of sick sinus syndrome in an eight-month-old boy. The analysis of published data on the management of surgical patients with sinus node dysfunction was carried out.

Key words: children, sick sinus syndrome, anesthesia, bradycardia, cardiac arrest.

For citation: Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M. Intraoperative manifestation of sick sinus syndrome in a child of eight months. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 112–119 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–112–119

Нарушения ритма и проводимости во время анестезии и в послеоперационном периоде — нередкое явление в детском возрасте [1]. Фоном для их развития могут быть не распознанная своевременно патология сердечно-сосудистой системы, операционный стресс, вегетативный дисбаланс, активация висцерокардиальных рефлексов неадекватная анестезия, эффекты препаратов, применяемых для наркоза [1, 2]. Возникающие во время операции аритмии осложняют проведение хирургического вмешательства, в некоторых случаях могут стать причиной внезапной смерти больного на операционном столе [1].

Развитие нарушений ритма и проводимости в периоперационный период в большинстве случаев может быть предотвращено при наличии полной информации

о состоянии ребенка на момент операции [1]. Тщательное предоперационное обследование больного обеспечит адекватную оценку риска и позволит составить индивидуальный план хирургического вмешательства, анестезиологического обеспечения и ведения в послеоперационном периоде. Такой подход может быть легко реализован при плановых операциях.

В случае экстренного хирургического вмешательства, когда возможности предоперационного обследования больного резко ограничены, необходимы тщательно собранный анамнез жизни и заболевания, сведения о принимаемых лекарственных препаратах. Обязательны регистрация стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, а также непрерывный мониторинг ЭКГ в течение всего периоперационного периода [1, 2].

Распространенность синдрома слабости синусного узла в детской популяции составляет около 30% [3]. Известно, что в основе данной патологии могут лежать инфекционные поражения, аутоиммунные и наследственные механизмы [3, 4]. Заболевание проявляется в виде прогрессирующего ухудшения пейсмекерной активности синусного узла, ранним симптомом которой служит синусовая брадикардия. В дальнейшем на ЭКГ появляются миграция водителя ритма, длительные паузы, выскальзывающие сокращения. Затем на фоне глубокого дефицита ритмоводящей функции синусного узла формируется синдром

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0003–4200–4598

Пшеничникова Ирина Игоревна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–0058–3803

e-mail: PshenichnikovaII@rmapo.ru

Творогова Татьяна Михайловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0001–5249–1452

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

тахикардии—брадикардии [5]. Поскольку клинические симптомы синдрома слабости синусного узла у детей могут долгое время отсутствовать, зачастую заболевание длительно остается нераспознанным [4].

Синдром слабости синусного узла может впервые обнаружить себя при проведении анестезии и/или оперативного вмешательства [6–9]. Согласно данным, опубликованным В.В. Березницкой [2], почти у 50% пациентов с интраоперационными нарушениями ритма сердца в момент хирургического вмешательства имела резкая брадикардия. Углубленное кардиологическое обследование позволило диагностировать у этих детей синдром слабости синусного узла.

Клиническое наблюдение. Мальчик Д. в возрасте 7 мес 27 дней получил проникающее корнеосклеральное ранение левого глазного яблока, осложнившееся выпадением внутренних оболочек, в связи с чем был экстренно госпитализирован. Начато экстренное офтальмохирургическое вмешательство с применением комбинированного эндотрахеального наркоза, на 42-й минуте которого у больного развилась брадикардия со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 40 уд/мин. Был введен атропин (0,02 мг/кг). На этом фоне ЧСС возросла до 95 уд/мин, но спустя 2 мин вновь упала до 38–42 уд/мин. Повторно введен атропин (0,04 мг/кг), приступ купирован. В течение 4 мин сохранялась ЧСС 92–94 уд/мин, затем снова развилась выраженная брадикардия (38 уд/мин), на фоне которой у больного наблюдалась остановка сердца. Был начат непрямой массаж сердца, введены внутривенно адреналин (0,1 мг/кг) и атропин (0,04 мг/кг). В течение 1 мин отмечалось восстановление синусового ритма с ЧСС 68–74 уд/мин.

В течение 3 сут после оперативного вмешательства у пациента по данным наружного мониторинга регистрировалась брадикардия со снижением ЧСС до 50 уд/мин и паузами ритма до 2 с при норме для данного возраста в 1,1 с [10]. К началу 4-х суток наблюдалась стабилизация ЧСС на уровне 88–92 уд/мин. Возникшие интраоперационно брадикардия и асистолия были расценены лечащими врачами как побочное действие препаратов, использованных в ходе анестезии. В связи с этим было принято решение избегать введения наркотических анальгетиков. Послеоперационное обезболивание проводилось парацетамолом (15 мг/кг, каждые 6 ч).

Поскольку вследствие травмы произошло необратимое повреждение хрусталика глаза, в ближайшей перспективе больному требовалось повторное оперативное вмешательство с целью имплантации интраокулярной линзы. Для углубленного обследования ребенок был направлен к кардиологу.

Из анамнеза жизни стало известно, что мальчик родился от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре. Предыдущие беременности закончились самопроизвольным

выкидышем на раннем сроке. Роды первые, на 39-й неделе беременности, в связи с миопией высокой степени у матери проводились путем планового кесарева сечения с применением регионарной анестезии. Массоростовые показатели при рождении средние (рост 52 см, масса 3660 г). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Неонатальный период протекал без особенностей. С рождения кормится грудью. Прикормы введены своевременно. В массе прибавляет достаточно.

Наблюдается неврологом в связи с синдромом мышечной дистонии, проведены курсы лечебного массажа. Привит согласно «Национальному календарю профилактических прививок». Простудными заболеваниями не болел. В возрасте 1 мес жизни выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, эхокардиография — патологии не выявлено. В 6-месячном возрасте проведена стандартная ЭКГ покоя, при анализе которой отклонений от нормы не описано.

Согласно данным генеалогического анамнеза наследственностьотягощена с обеих сторон по ишемической болезни сердца (страдают дедушка и бабушка по линии матери и дедушка по линии отца) и артериальной гипертензии (страдают дедушка по линии матери и бабушка по линии отца). Дядя пробанда по отцовской линии умер в раннем возрасте в результате естественного течения тяжелого врожденного порока сердца — аномалии Эбштейна. У тети пробанда по материнской линии в анамнезе два эпизода потери сознания, спровоцированные нахождением в душном помещении. У отца и дяди по отцовской линии — синусовая брадикардия с ЧСС 50–55 уд/мин.

Для анализа была предоставлена копия протокола анестезии, согласно которой был применен комбинированный эндотрахеальный наркоз. Для премедикации использовались внутримышечное введение: 0,01 мг/кг 0,1% метопролола гидрохлорида, 0,32 мг/кг 0,5% мидазолама, 0,1 мг/кг 1% дифенгидрамина и 1 мг/кг 5% кетамина. Была проведена быстрая индукция анестезии путем болюсного введения 8% смеси севофлюрана в кислороде в течение 3 мин через маску. Для нейромышечной блокады использовался 1% рокурония бромид в дозе 0,42 мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось путем постоянного введения 3% смеси севофлюрана в кислороде через эндотрахеальную трубку. Для аналгезии был использован 0,005% фентанил, суммарная доза которого составила 3,1 мкг/кг. Дозировки препаратов не превышали рекомендованные для данного возраста.

Проведен повторный анализ ЭКГ, выполненной в возрасте 6 мес. Констатированы электрокардиографические признаки нарушения ритмоводящей функции синусного узла и замедление атриовентрикулярного проведения. На представленной записи зарегистрирован предсердный ритм с ЧСС 91 уд/мин, что менее 2% половозрастного распределения,

PQ = 140 мс (95%), QRS = 70 мс (50–75%), QT = 340 мс (50%), QTc = 422 мс (50%) [11]. Положение электрической оси сердца нормальное (угол $\alpha=64^\circ$).

В ходе осмотра установлено, что самочувствие ребенка не нарушено. Физическое развитие выше среднего, гармоничное: масса тела 9,6 кг (75–90% половозрастного распределения), рост 72 см (75–90%). Аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 90–92 уд/мин, что менее 2% для данного пола и возраста [11]. Артериальное давление на плечевой артерии справа 90/45 мм рт.ст.; слева — 90/50 мм рт.ст., на подколенной артерии справа и слева — 95/50 мм рт.ст. В остальном данные осмотра и физикального обследования были без особенностей.

Проведены клинический и биохимический анализы крови, оценка уровня гормонов щитовидной железы — все исследуемые параметры находились в пределах нормы. Иммунологическое и вирусологическое обследование, определение маркеров повреждения миокарда и антител к проводящей системе сердца патологии не обнаружили. Были выполнены рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов брюшной полости — отклонений от нормы не выявлено. По данным эхокардиографии, размеры полостей сердца в норме, систолическая и диастолическая функции миокарда не нарушены; выявлены дисфункция хорд и незначительный пролапс митрального клапана с минимальной регургитацией.

На ЭКГ (рис. 1) зарегистрирован ритм из атриовентрикулярного соединения с ретроградным возбуждением предсердий, единичный синусовый захват. ЧСС 93–100 уд/мин (2%), RP = 128 мс, PR = 100 мс, QRS = 73 мс (50–75%), QT = 307 мс (50–75%), QTc = 433 мс (50%), нормальное положение электрической оси сердца (угол $\alpha=67^\circ$) [11]. По данным суточного мониторирования ЭКГ (рис. 2), около 90% всего времени наблюдения регистрировался ритм из атриовентрикулярного соединения с ретроградным возбуждением предсердий. Периоды синусового ритма были редкими, непродолжительными. Отмечалась выраженная брадикардия — средняя ЧСС на 25–35% ниже нормы для данного пола и возраста. Средняя суточная ЧСС составила 89 уд/мин (при норме 130 уд/мин), ЧСС в дневное время — 105 уд/мин (при норме 146 уд/мин), ЧСС во время сна 76 уд/мин (при норме 118 уд/мин) [10]. Были зарегистрированы 5254 паузы ритма, значительно превышающие возрастную норму 1,1 с, из них 40 пауз были более 1,5 с. Максимальная пауза на фоне замещающего узлового ритма равна 1805 мс.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования больному был поставлен диагноз: синдром слабости синусового узла. Была назначена кардиотрофическая и нейрометаболическая терапия, которая включала убидекаренон, пиритинол,

левокарнитин. Даны рекомендации по периоперационному ведению данного больного. В возрасте 11 мес ребенок был прооперирован без осложнений.

Обсуждение

Синдром слабости синусового узла — наиболее частая аритмическая патология, осложняющая наркоз у детей [2]. При плановом хирургическом вмешательстве больным с подозрением на синдром слабости синусового узла требуется углубленное кардиологическое обследование [2, 12]. Проведение суточного мониторирования ЭКГ, функциональных проб (массаж каротидного синуса), лекарственных проб (ответ на бета-агонисты) помогут в определении степени анестезиологического риска. При дооперационном выявлении пациентов с клинико-электрокардиографическими признаками синдрома слабости синусового узла следует решить вопрос об установке устройства временной эндокардиальной стимуляции, поскольку анестезия и хирургические манипуляции могут вызвать у таких больных клинически значимые аритмии, резистентные к обычному фармакологическому лечению [12–14].

Согласно опубликованным данным признаки синдрома слабости синусового узла могут развиваться на фоне общей анестезии у пациентов в отсутствие симптомов с нормальной предоперационной ЭКГ [15]. Даже наличие в анамнезе больного предыдущего оперативного вмешательства под общей анестезией, протекавшего без осложнений, имеет ограниченное диагностическое значение в связи с возможной неспецифичностью симптоматики или ее отсутствием [7, 8].

Интраоперационно синдром слабости синусового узла манифестирует как выраженная, рефрактерная к атропину брадикардия или внезапная асистолия [7–9, 14–17]. В случае если повторное внутривенное введение атропина оказывается неэффективным, для стабилизации ЧСС могут потребоваться препараты положительного хронотропного действия: изопреналин, дофамин, добутамин и эпинефрин. Для экстренного использования должно быть готово устройство временной эндокардиальной электростимуляции [16–18].

Крайне важен дифференцированный подход к выбору препаратов анестезиологического обеспечения. Накоплены данные о проаритмогенном действии некоторых ингаляционных, внутривенных и местных анестетиков.

Способность подавлять автоматизм клеток синусового узла выявлена у таких обычно применяемых летучих анестетиков, как галотан, метоксифлюран и изофлюран [19, 20]. Показано, что пациенты с синдромом слабости синусового узла хорошо переносят закись азота [21–23]. Однако не рекомендуется ее применять в сочетании с ингаляционными анестетиками старшего поколения, поскольку при использо-

вании подобных комбинаций наблюдается угнетение функции синусного узла [24].

Считается, что севофлюран не оказывает угнетающего влияния на синусовый ритм [25]. Имеются сведения о безопасном применении 8% севофлюрана у детей в возрасте от 3 мес до 3 лет ($n=27$), при этом отмечено, что анестезия проводилась после премедикации, включавшей введение атропина [26]. В другом исследовании у 12 (20%) из 60 детей первого года жизни во время индукции анестезии севофлюраном наблюдалась брадикардия, появление узлового ритма. Угнетение пейсмекерной активности синус-

ного узла наступало раньше у детей, которым проводилась быстрая индукция анестезии [27].

Опиоиды подавляют электрическую активность синусного узла и замедляют атриовентрикулярное проведение [28, 29]. В частности, ремифентанил в экспериментах на модели вызывает выраженную бинодальную депрессию [30]. Однако есть описание его успешного применения в комбинации с севофлюраном у взрослой пациентки с синдромом слабости синусного узла [31]. Использование пропофола также ассоциируется с развитием брадикардии, асистолии и внезапной смертью во время анестезии.

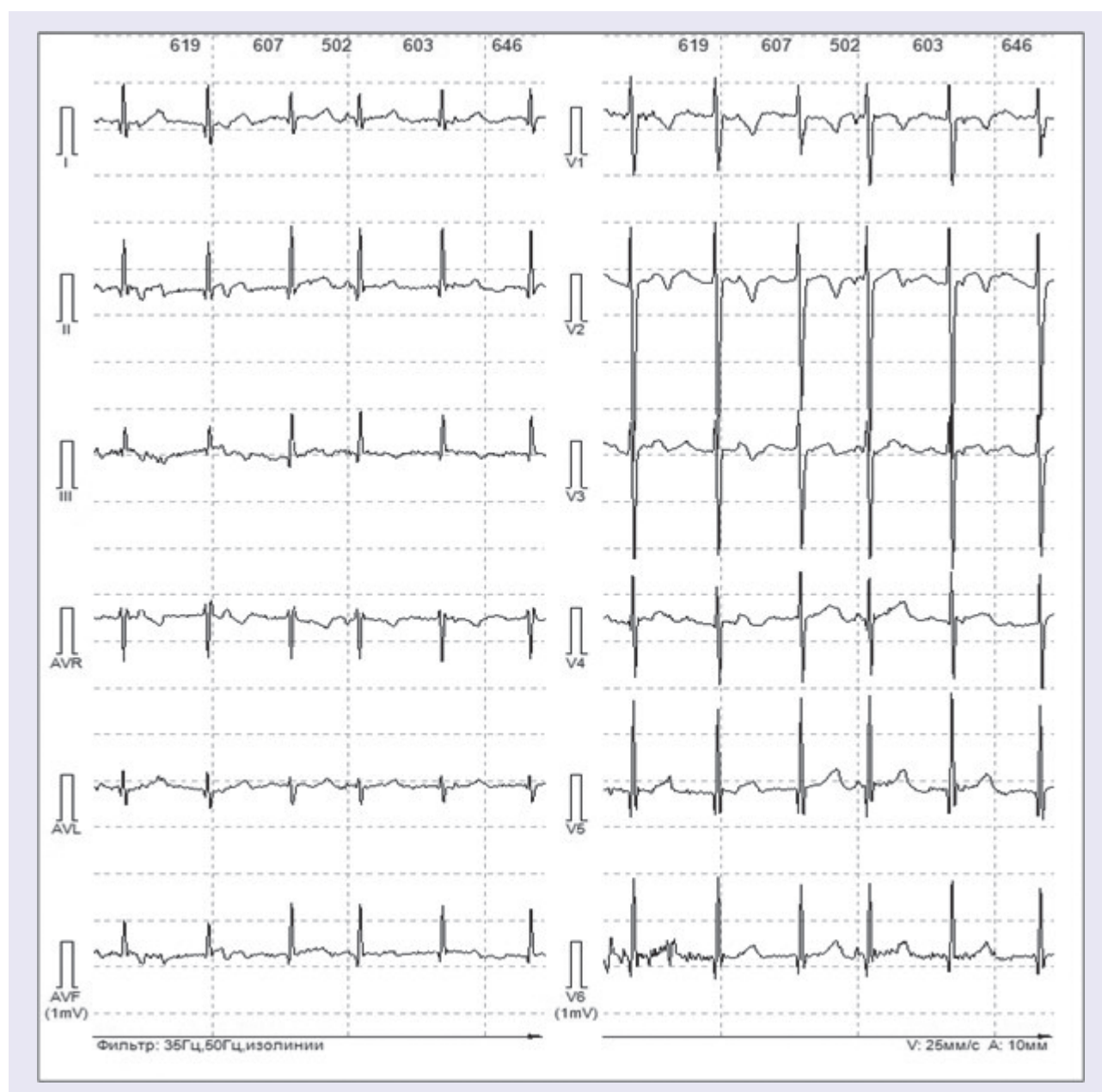


Рис. 1. Электрокардиограмма: замещающий ритм из атриовентрикулярного соединения, зубец Р регистрируется позади комплекса QRS. Единичный синусовый захват — четвертый комплекс от начала записи.

Fig. 1. Electrocardiogram: replacement rhythm from the atrioventricular junction, the P wave is recorded behind the QRS complex. A single sinus trap is the fourth complex from the start of the recording.

Риск остановки сердца возрастает при сочетанном применении с фентанилом, миорелаксантами и ингибиторами холинэстеразы [9, 32]. У пациентов с синдромом слабости синусового узла описаны эпизоды остановок синусового узла после индукции анестезии кетаминотом и фентанилом [9].

Глубокая брадикардия наблюдалась у больных, которым с целью уменьшения болезненных ощущений от внутривенного введения пропофола вводили предварительно незначительные дозы лидокаина [33, 34]. У больных с синдромом слабости синусового узла необходимо отказаться от применения агонистов альфа-2-адренорецепторов (гуанфацин, клонидин, метилдофа), так как на фоне их применения могут возникать узловая брадикардия, блокада атриовентрикулярного проведения и остановка синусового узла [34, 35].

При обзоре осложнений у больных с синдромом слабости синусового узла часто отмечают побочные эффекты векурония, используемого для нервно-мышечной блокады [9, 16, 23, 36]. Его применение ассоциируется с высокой частотой развития клинически

значимых брадиаритмий [37]. Сравнительный анализ нежелательных эффектов векурония и атракурия демонстрирует, что в группе, в которой был применен векуроний, чаще наблюдались эпизоды выраженной брадикардии, а у 5% обследованных отмечалась транзиторная асистолия [38]. Таким образом, у пациентов с синдромом слабости синусового узла должны использоваться миорелаксанты с ваголитическими свойствами, например рокуроний [38].

Имеются сообщения о развитии брадикардии, асистолии и блокады атриовентрикулярного проведения у пациентов с недиагностированным синдромом слабости синусового узла при сочетанном применении общей и эпидуральной анестезии [16, 22, 23]. Использование 1,5% раствора лидокаина для шейной эпидуральной блокады у больного, находящегося под анестезией изофлюраном, вызвало остановку синусового узла [22]. Повторные эпизоды брадикардии и асистолии наблюдались у пациентов, получивших пропофол, фентанил и векуроний в рамках общей анестезии в комбинации с эпидуральным введением ропивакаина 0,75% [16]. Имеется сообщение об остановке

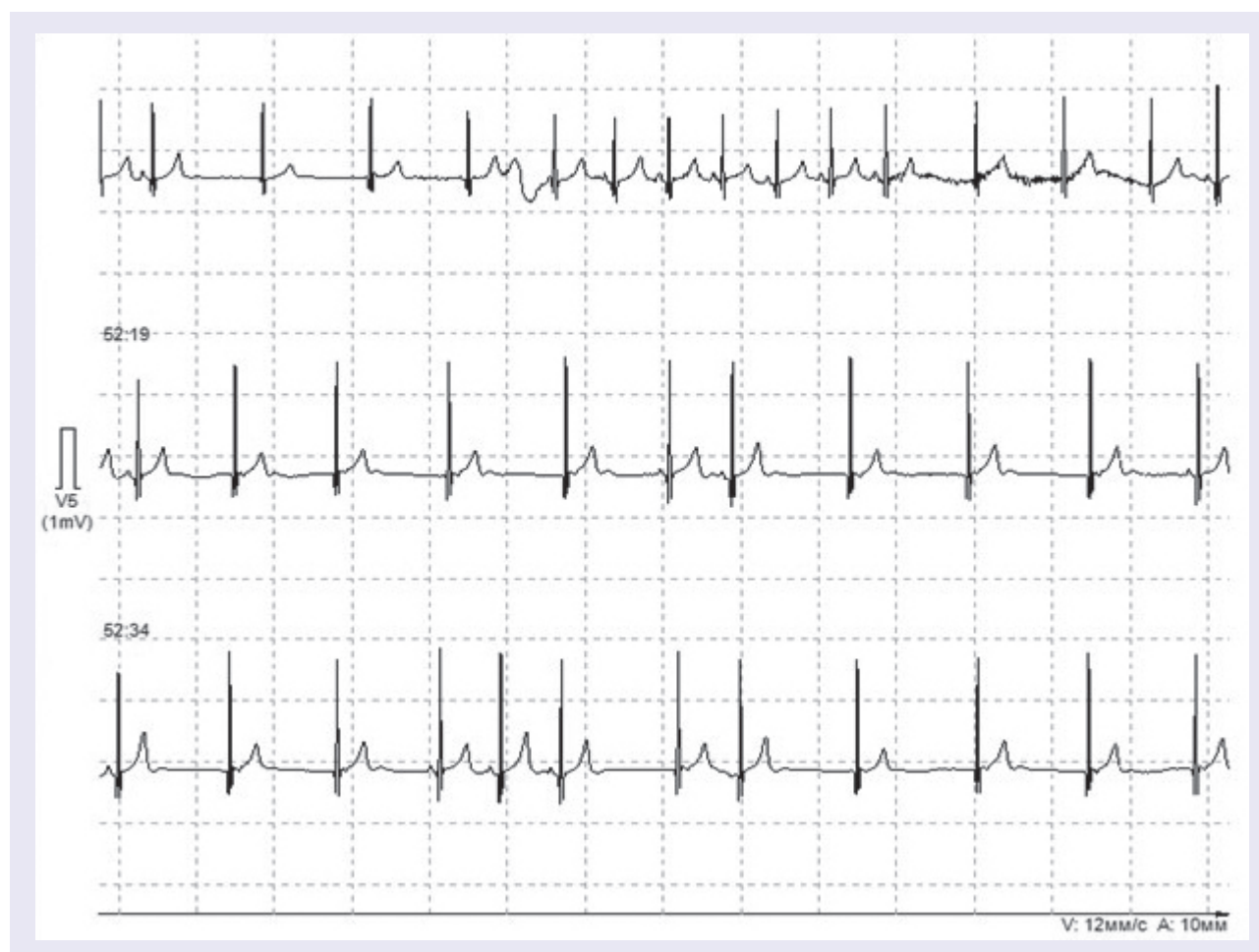


Рис. 2. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ; отведение V5: замещающий ритм из атриовентрикулярного соединения с ЧСС 68–72 уд/мин. Эпизод синусового ритма с ЧСС 91–94 уд/мин, единичные и парные синусовые комплексы.

Fig. 2. Fragment of daily ECG monitoring; lead V5: replacement rhythm from the atrioventricular junction with a heart rate of 68–72 beats/min. Episode of sinus rhythm with heart rate 91–94 beats/min, single and paired sinus complexes.

сердца, вызванной случайным внутривенным введением ропивакаина 0,375% у 6-летней девочки, страдающей синдромом слабости синусного узла [39].

Многочасовая брадикардия с эпизодами асистолии описана у больных после спинальной анестезии бупивакаинном 0,5%, лидокаином 5% и при блокаде выше $T_{VIII}-T_X$ [17, 40, 41]. Гипоксия, гипотермия и повышение внутричерепного давления могут быть причинами интраоперационного угнетения функции синусного узла [16, 18, 42]. Весьма распространенным фактором развития брадикардии во время операции и в послеоперационном периоде является вегетативный дисбаланс, вызванный стимуляцией вагальных рефлексов в ходе хирургических манипуляций, или на фоне послеоперационной тошноты, рвоты. Имеется описание интраоперационной асистолии, которая развилась у взрослой пациентки в результате активации тригеминокардиального рефлекса на фоне ретракции височной мышцы [43].

Окулокардиальный рефлекс, также известный как рефлекс Ашнера, способен вызвать падение артериального давления, брадикардию, асистолию [44]. Этот рефлекс особенно выражен в детском возрасте и ярко проявляется во время офтальмохирургических вмешательств, например при оперативном лечении косоглазия, а также при травмах глаз и лица [45–48].

Успешное лечение тошноты и рвоты уменьшает риск развития брадикардии в послеоперационном периоде, снижая стимуляцию вагальных рефлексов. Следует учитывать, что применение метоклопрамида может вызвать тяжелую брадиаритмию, предположительно вследствие активации периферических M_2 -холинорецепторов [48–51]. В этом случае предпочтение отдается ондансетрону, однако и он в некоторых случаях может способствовать развитию брадикардии, вероятно, вызывая дисбаланс серотонинергического звена вегетативной нервной системы [50, 52].

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует значение предоперационной подготовки для оценки анестезиологического риска развития угрожающих жизни аритмий при экстренном хирургическом вмешательстве. Необходимый минимум должен включать детальный сбор анамнеза, а также регистрацию электрокардиограммы и ее анализ с учетом норм половозрастного распределения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Макаров Л.М., Школьников М.А., Комолятова В.Н., Крайцова Л.А., Березницкая В.В., Невструева О.В. Сердечные аритмии и внезапная смерть у детей во время ингаляционного наркоза при оперативных вмешательствах. Вестник аритмологии 2000; 18: 27–28. [Makarov L.M., Shkolnikova M.A., Komolyatova V.N., Kravtsova L.A., Bereznietskaya V.V., Nevstrueva O.V. Cardiac arrhythmias and sudden death in children during inhalation anesthesia in surgical interventions. Vestnik aritologii 2000; 18: 27–28. (in Russ.)]
2. Березницкая В.В. Нарушения сердечного ритма у детей, связанные с общей анестезией. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2011; 1: 84–89. [Bereznietskaya V.V. Cardiac arrhythmias in children

Это повлияет на тактику оперативного вмешательства, обеспечит дифференцированный подход к выбору препаратов для анестезии и готовность к экстренному купированию возможных сердечно-сосудистых осложнений.

В случае внезапного интраоперационного развития брадикардии, которое сопровождается нарушениями гемодинамики, рекомендовано применение атропина в дозе 0,02–0,04 мг/кг, изопrenalина в виде внутривенной инфузии со скоростью 0,025–2 мкг/кг/мин. Для экстренного использования должно быть готово устройство временной эндокардиальной стимуляции. При внезапной остановке сердца должен быть начат непрямой массаж, рекомендуется введение адреналина в дозе 0,1–0,2 мг/кг, которое можно повторять каждые 3–5 мин. Введение атропина в дозе 0,02–0,04 мг/кг может повторяться каждые 5 мин до общей дозы 1,0 мг у детей младшего возраста и 2,0 мг у подростков.

Ввиду возможности резкой брадикардии, асистолии у больных с синдромом слабости синусного узла необходимо избегать хирургических манипуляций с раздражением блуждающего нерва, комбинированного использования общей и эпидуральной анестезии и распространения блока выше $T_{VIII}-T_X$ при регионарном обезболивании. Способны подавлять пейсмекерную активность синусного узла ингаляционные анестетики: галотан, метоксифлюран, изофлюран, энфлюран, а также внутривенные анестетики: пропофол, кетамин.

Угнетение ритма может быть вызвано применением опиоидных анальгетиков (ремифентанила, фентанила), миорелаксантов (векурония), антиэметиков (метоклопрамида), а также внутривенным введением местных анестетиков (лидокаина, ропивакаина). Ввиду развития симпатической блокады следует избегать применения агонистов центральных альфа-2-адренорецепторов: гуанфацина, клонидина, метилдопа.

Известно о безопасном применении у пациентов с синдромом слабости синусного узла заиси азота, севофлюрана, рокурония, ондансетрона. Вместе с тем показана способность севофлюрана подавлять ритмовождение у детей раннего возраста.

Необходимы дальнейшие исследования безопасности применения наркоза у детей с нарушением функции ритмовождения.

- associated with general anesthesia. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesthesiologii i reanimatologii 2011; 1: 84–89. (in Russ.)]
3. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97 (3): 75–83. [Poliakova E.B., Shkolnikova M.A., Voinova V.Yu. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2018; 97 (3): 75–83. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–3–75–83
4. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Калинин Л.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте. Вестник аритмологии 2008; 52: 5–13. [Polyakova E.B., Shkolnikova M.A., Kalinin L.A. Pathophysiological mechanisms, classification, clinical presentation, and prognosis of «idiopathic» sinus node dysfunction in children. Vestnik aritmologii 2008; 52: 5–13. (in Russ.)]
5. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей 1999. [Shkolnikova M.A. Life-threatening arrhythmias in children 1999. (in Russ.)]
6. Kawaguchi Y., Ohmata T., Kinoshita T., Sogawa T., Suzuki T., Nishimoto Y. et al. A case of sinus arrest during a surgical operation. Masui. Japanese J Anesthesiol 1991; 40(4): 611–615. PMID: 2051589
7. Hirata A., Kitagawa H., Komoda Y., Sai Y., Oku S., Nosa-ka S. Sick sinus syndrome discovered after induction of general anesthesia in a patient with normal preoperative Holter ECG. Masui. Japanese J Anesthesiol 1994; 43(7): 1048–1052. PMID: 7933475
8. Kabutan K., Mishima M., Takehisa S., Morimoto N., Taniguchi M. Sudden cardiac arrest after induction of general anesthesia: a case report. Masui. Japanese J Anesthesiol 2000; 49(1): 60–61. PMID: 10689846
9. Murakawa T., Ishihara H., Matsuki A. Marked bradycardia during anesthetic induction treated with temporary cardiac pacing in a patient with latent sick sinus syndrome. Masui. Japanese J Anesthesiol 2001; 50(1): 65–68. PMID: 11211756
10. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е издание. Москва: Медпрактика-М, 2017; 409. [Makarov L.M. Holter monitoring. fourth edition. Moscow: Medpraktika-M, 2017; 409. (in Russ.)]
11. Школьников М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А., Абдулатипова И.В., Волкова Я.Ю., Капушак О.В. и др. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. Москва: Ассоциация детских кардиологов России, 2010; 232. [Shkolnikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinin L.A., Abdulatipova I.V., Volkova Ya.Yu., Kapuschak O.V. et al. Standard ECG parameters in children and adolescents. Moscow: Association of Pediatric Cardiologists of Russia, 2010; 232. (in Russ.)]
12. Школьников М.А., Миклашевич И.М., Чупрова С.Н., Березницкая В.В. Неотложные состояния у детей с нарушениями ритма сердца. Под ред. А.Л. Сыркина 2004; 197–244. [Shkolnikova M.A., Miklashevich I.M., Chuprova S.N., Berezniatskaya V.V. Emergency conditions in children with cardiac arrhythmias. Ed. A.L. Syркин 2004; 197–244. (in Russ.)]
13. Toprak V., Yentur A., Sakarya M. Anaesthetic management of severe bradycardia during general anaesthesia using temporary cardiac pacing. Br J Anaesthesia 2002; 89(4): 655–657. DOI: 10.1093/bja/aef240
14. Nakamura S., Nishiyama T., Hanaoka K. General anesthesia for a patient with asymptomatic sick sinus syndrome. Masui. Japanese J Anesthesiol 2005; 54(8): 912–913. DOI: 10.1093/bja/aef240
15. Shirasaka W., Ikeshita K., Toriyama S., Yamashita T., Tani Y. Intraoperative asystole in a patient with concealed sick sinus syndrome: a case report. Masui. Japanese J Anesthesiol 2014; 63(3): 338–341. PMID: 24724447
16. Ishida R., Shido A., Kishimoto T., Sakura S., Saito Y. Prolonged cardiac arrest unveiled silent sick sinus syndrome during general and epidural anesthesia. J Anesthesia 2007; 21(1): 62–65. DOI: 10.1007/s00540–006–0450–5
17. Underwood S.M., Glynn C.J. Sick sinus syndrome manifest after spinal anaesthesia. Anaesthesia 1988; 43(4): 307–309. DOI: 10.1111/j.1365–2044.1988.tb08981.x
18. Kwon C.H., Kim S.H. Intraoperative management of critical arrhythmia. Korean J Anesthesiol 2017; 70 2): 120. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.2.120
19. Reynolds A.K., Chiz J.F., Pasquet A.F. Halothane and methoxyflurane — a comparison of their effects on cardiac pacemaker fibers. Anesthesiology 1970; 33(6): 602–610. DOI: 10.1097/00000542–197012000–00005
20. Stowe D.F., Dujic Z., Bosnjak Z.J., Kalblleisch J.H., Kampine J.P. Volatile anesthetics attenuate sympathomimetic actions on the guinea pig SA node. Anesthesiology 1988; 68(6): 887–894. DOI: 10.1097/00000542–198806000–00009
21. Burt D.E.R. The sick sinus syndrome: a complication during anaesthesia. Anaesthesia 1982; 37(11): 1108–1111. DOI: 10.1111/j.1365–2044.1982.tb01756.x
22. Ishiyama T., Hanagata K., Yamaguchi T., Matsukawa T., Kashimoto S., Kumazawa T. Undiagnosed sick sinus syndrome manifest during combined general and cervical epidural anesthesia. J Anesthesia 2000; 14(2): 102–104. DOI: 10.1007/s005400050075
23. Iinuma Y., Maruyama K., Hara K. Complete atrioventricular block during anesthesia in a patient with sick sinus syndrome under atrial pacing. J Anesthesia 2005; 19(1): 92–92. DOI: 10.1007/s00540–004–0277–x
24. Ailee J.L., Bosnjak Z.J. Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. Anesthesiology 1990; 72(2): 347–374. DOI: 10.1097/00000542–199002000–00022
25. Manabe M., Ookawa I., Nonaka A., Kumazawa T. Effects of sevoflurane with or without nitrous oxide on cardiac contractility and sinoatrial node rate. J Anesthesia 1989; 3(2): 145–148. DOI: 10.1007/s0054090030145
26. Sigston P.E., Jenkins A.M., Jackson E.A., Sury M.R., Mackersie A.M., Hatch D.J. Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane. Br J Anaesthesia 1997; 78(4): 362–365. DOI: 10.1093/bja/78.4.362
27. Green D.H., Townsend P., Bagshaw O., Stokes M.A. Nodal rhythm and bradycardia during inhalation induction with sevoflurane in infants: a comparison of incremental and high-concentration techniques. Br J Anaesthesia 2000; 85(3): 368–370. DOI: 10.1093/bja/85.3.368
28. Lorentz M.N., Vianna B.B. Cardiac dysrhythmias and anesthesia. Brazilian J Anesthesiol 2011; 61(6): 798–813. DOI: 10.1016/S0034–7094(11)70090–3
29. Bocanegra Rivera J.C., Caicedo Salazar J. Intra-operative Arrhythmias: Sick Sinus Syndrome Manifested During General Anesthesia. Revista Colombiana de Anestesiología 2011; 39(2): 259–265
30. Zaballo M., Jimeno C., Almendral J., Atienza F., Patiño D., Valdes E. et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model. Br J Anaesthesia 2009; 103(2): 191–198. DOI: 10.1093/bja/aep131
31. Nishio Y., Hara K., Obara G., Sata T. General anesthesia with remifentanyl for a patient having sinoatrial block and constrictive pulmonary. Masui. Japanese J Anesthesiol 2008; 57: (8): 1002–1004. PMID: 18710010
32. Tramer M.R., Moore R.A., McQuay H.J. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. Br J Anaesthesia 1997; 78(6): 642–651. DOI: 10.1093/bja/78.6.642
33. Kim K.O., Chung S., Lee K., Cho H. Profound bradycardia with lidocaine during anesthesia induction in a silent sick

- sinus syndrome patient. *J Clin Anesthesia* 2011; 23(3): 227–230. DOI: 10.1016/j.jclinane.2010.01.008
34. Golusinski Jr L.L., Blount B.W. Clonidine-induced bradycardia. *J Family Pract* 1995; 41(4): 399–402. PMID: 7561715
 35. Manecke G.R., Ingersoll-Weng E., Thistlethwaite P.A. Dexmedetomidine and asystole. *Anesthesiology* 2004; 101(6): 1479–1480. DOI: 10.1097/00000542-200412000-00037
 36. Levy D.M. Recurrent bradycardia due to latent sick sinus syndrome. *Anaesthesia* 1990; 45(6): 488–489. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1990.tb14345.x
 37. Hameedullah H., Khan F.A. Incidence of intra-operative bradycardia Comparison of atracurium and vecuronium in gynaecological surgery. *Anaesthesia* 1997; 52(12): 1221–1224. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1997.235-az0367.x
 38. Harvey A., Anderson L., Broome I.J. A comparison of the effect of rocuronium and vecuronium on heart rate during gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 1999; 54(12): 1212–1216. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.01076.x
 39. Yamane Y., Kagawa T. Cardiac arrest after thoracic paravertebral block with ropivacaine in a 6-year-old child. *J A Clinical Reports* 2015; 1(1): 25. DOI: 10.1186/s40981-015-0015-4
 40. Cohen L.I. Asystole during spinal anesthesia in a patient with sick sinus syndrome. *Anesthesiology (Philadelphia)* 1988; 68(5): 787–788. DOI: 10.1097/00000542-198805000-00019
 41. Corr C.S., Thomas D.A. Sick sinus syndrome manifest after spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44(2): 179–179. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1989.tb11213.x
 42. Dadlani R., Challam K., Garg A., Hegde A.S. Can bradycardia pose as a «red herring» in neurosurgery? Surgical stress exposes an asymptomatic sick sinus syndrome: Diagnostic and management dilemmas. *Indian J Critical Care Med* 2010; 14(4): 212. PMID: PMC3085225
 43. Shakil H., Wang A.P., Horth D.A., Nair S.S., Reddy K.K. Trigemino-cardiac Reflex: Case Report and Literature Review of Intraoperative Asystole in Response to Manipulation of the Temporalis Muscle. *World Neurosurg* 2019; 122: 424–427. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.186
 44. Dunville L.M., Kramer J. Oculocardiac reflex. *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing, 2020. PMID: 29763007
 45. Waldschmidt B., Gordon N. Anesthesia for pediatric ophthalmologic surgery. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019; 23(3): 127–131. DOI: 10.1016/j.jaapos.2018.10.017
 46. Dunphy L., Anand P. Paediatric orbital trapdoor fracture misdiagnosed as a head injury: a cautionary tale! *BMJ Case Reports CP* 2019; 12(4): e228739. DOI: 10.1136/bcr-2018-228739
 47. Arnold R.W., Bond A.N., McCall M., Lunoe L. The oculocardiac reflex and depth of anesthesia measured by brain wave. *BMC anaesthesiology* 2019; 19(1): 36. DOI: 10.1186/s12871-019-0712-z
 48. Merali F.I., Grant M.P., Mahoney N.R. Orbital floor fracture with atypical extraocular muscle entrapment pattern and intraoperative asystole in an adult. *Craniofacial Trauma Reconstruction* 2015; 8(4): 370–374. DOI: 10.1055/s-0035-1556052
 49. Grenier Y., Drolet P. Asystolic cardiac arrest: an unusual reaction following iv metoclopramide. *Canadian J Anesthesia* 2003; 50(4): 333. DOI: 10.1007/BF03021028
 50. Baguley W.A., Hay W.T., Mackie K.P., Cheney F.W., Cullen B.F. Cardiac dysrhythmias associated with the intravenous administration of ondansetron and metoclopramide. *Anesthesia Analgesia* 1997; 84(6): 1380–1381. DOI: 10.1097/00000539-199706000-00038
 51. Osborn T.M., Ueek B.A., Ham L.B., Assael L.A. A case of asystole from periorbital laceration manipulation and oculocardiac reflex in an acute trauma setting. *J Trauma Acute Care Surg* 2008; 65(1): 228–230. DOI: 10.1097/01.ta.0000195450.92536.7f
 52. Afonso N., Dang A., Namshikar V., Kamat S., Rataboli P.V. Intravenous ondansetron causing severe bradycardia: two cases. *Ann Cardiac Anaesthesia* 2009; 12(2): 170. DOI: 10.4103/0971-9784.53433

Поступила: 16.03.21

Received on: 2021.03.16

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 Казабаха—Мерритта без кожных проявлений у младенца

О.С. Ефремова^{1,2}, Л.В. Брегель^{1,2}, А.Е. Матюнова¹, Н.Ю. Руденко², А.О. Баракин^{1,2}, Т.С. Коринец²¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия;²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия

Kazabach—Merritt syndrome without skin manifestations in an infant

O.S. Efremova^{1,2}, L.V. Bregel^{1,2}, A.E. Matyunova¹, N.Yu. Rudenko², A.O. Barakin^{1,2}, T.S. Korinets²¹Irkutsk State Medical Academy of Continuous Professional Education branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;²Regional Children's Hospital, Irkutsk, Russia

Описано наблюдение редкого заболевания — синдрома Казабаха—Мерритта у младенца с интраторакальной локализацией опухоли без сосудистых проявлений на коже. Заболевание выявлено по признакам гемоперикарда при скрининговой эхокардиографии в сочетании с тромбоцитопенией и рецидивирующими кровотечениями в плевру и подтверждено данными мультиспиральной компьютерной томографии и биопсии. Лечение бета-адреноблокаторами в сочетании с химиотерапией привело к редукции опухоли и исчезновению клинических симптомов.

Ключевые слова: младенцы, синдром Казабаха—Мерритта, сосудистая опухоль, гемоперикард, тромбоцитопения.

Для цитирования: Ефремова О.С., Брегель Л.В., Матюнова А.Е., Руденко Н.Ю., Баракин А.О., Коринец Т.С. Синдром Казабаха—Мерритта без кожных проявлений у младенца. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 120–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-120-124

The authors observed Kazabach—Merritt syndrome in an infant with an intrathoracic localization of the tumor without vascular manifestations on the skin. The disease was detected by signs of hemopericardium during screening echocardiography in combination with thrombocytopenia and relapses of intrathoracic bleeding. The diagnosis was confirmed by MSCT and biopsy data. Treatment with beta-blockers and chemotherapy resulted in tumor reduction and the disappearance of clinical symptoms.

Key words: infants, Kazabach—Merritt syndrome, vascular tumor, hemopericardium, thrombocytopenia.

For citation: Efremova O.S., Bregel L.V., Matyunova A.E., Rudenko N.Yu., Barakin A.O., Korinets T.S. Kazabach—Merritt syndrome without skin manifestations in baby. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(1): 120–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-120-124

Синдром Казабаха—Мерритта — редкое заболевание, представляющее собой большую быстро растущую сосудистую опухоль кожи и внутренних органов у новорожденных и младенцев с клиниче-

ским симптомокомплексом, включающим тяжелую тромбоцитопению менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, гипофибриногеномию, повышенный уровень D-димера, микроангиопатическую анемию из-за внутрисосудистого гемолиза, гипербилирубинемии, повышение уровня лактатдегидрогеназы [1]. Морфологически специфичными для данного синдрома опухолями являются лимфогемангиома, капошиформная гемангиоэндотелиома (70%), реже «пучковая» ангиома, единичны случаи ангиосаркомы [2]. Ранее считалось, что синдром Казабаха—Мерритта может развиваться при любой быстро распространяющейся инфантильной гемангиоме, однако в ходе исследований было доказано, что он ассоциируется только с «агрессивными» (быстро растущими) опухолями сосудов [3]. У 50% пациентов сосудистое образование присутствует с рождения. Диагноз ставится в большинстве случаев до 1 года. По гендерному признаку заболевания не имеет различий [4].

Прогноз у детей с синдромом Казабаха—Мерритта часто неблагоприятный ввиду быстро нарастающих осложнений, таких как геморрагический синдром, инвазивный рост опухоли и сдавление ею жизненно важных структур при забрюшинной или интраторакальной локализации [5]. Приблизительно у 10% пациентов с капошиформной гемангиоэндотелиомой отсутствует поражение кожи,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Ефремова Олеся Станиславовна — врач—детский кардиолог Иркутской государственной областной детской клинической больницы, асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
ORCID ID: 0000-0001-7066-9138
e-mail: shaguno@mail.ru

Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, зав. кардиологическим центром Иркутской государственной областной детской клинической больницы
ORCID ID: 0000-0002-7668-1282

Матюнова Алла Егоровна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования,
ORCID ID: 0000-0001-7884-5968.
e-mail: matyunovaae@yandex.ru

Баракин Александр Олегович — врач ультразвуковой диагностики Иркутской государственной областной детской клинической больницы, асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID ID: 0000-0003-1767-811X 664049 Иркутск, мкрн. Юбилейный, д. 100

Руденко Наталья Юрьевна — зам. гл. врача Иркутской государственной областной детской клинической больницы

Коринец Татьяна Станиславовна — зав. отделением лучевой терапии Иркутской государственной областной детской клинической больницы 664002 Иркутск, бул. Гагарина, д. 4

что значительно затрудняет диагностику заболевания и усугубляет прогноз [4]. Прогноз при данном синдроме может быть очень неблагоприятным: в отсутствие терапии летальность от неконтролируемого кровотечения составляла до 30–40% [6–8]. Лечебные подходы до недавнего времени включали применение глюкокортикостероидов и бета-адреноблокаторов, данная терапия имела кратковременное влияние на рост опухоли и гематологические показатели [9–12].

Клиническое наблюдение. Представляем описание очень редкого наблюдения ребенка с синдромом Казабаха–Мерритта с интраторакальной локализацией опухоли, без сосудистых образований на коже. Ребенок Р. в возрасте 1,5 мес поступил в отделение кардиологии детской областной больницы с направительным диагнозом «экссудативный перикардит». При поступлении мама жалоб не предъявляла, жидкость в перикарде выявлена при эхокардиографическом скрининге по месту жительства.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности (первая беременность — ребенок здоров, вторая — медицинский аборт), срочных самостоятельных родов. В 24 нед у матери диагностирована ВИЧ-инфекция, профилактика проведена. Ребенок после рождения получил полный курс профилактической антиретровирусной терапии. При рождении масса тела 3480 г, рост 53 см. За первый месяц прибавил 1100 г, вскармливался молочной смесью. В роддоме проведены БЦЖ и две прививки от гепатита В. При поступлении отмечена резко выраженная общая мраморность кожных покровов, проба Гведела 3 с, конечности теплые. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, частота дыханий 48 в минуту. Границы сердца физикально были расширены на 0,5 см влево и вправо, тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 154 в минуту, артериальное давление 88/50 мм рт. ст. Живот безболезненный, мягкий, печень +3 см, селезенка не пальпировалась.

В анализе крови было снижено число эритроцитов ($2,86 \times 10^{12}/л$), тромбоцитов ($94 \times 10^3/л$) и уровня гемоглобина (94 г/л). В коагулограмме зафиксировано умеренное снижение фибриногена до 1,3 г/л (норма 2–4 г/л), значительное повышение уровня D-димера (13 000 нг/мл при норме до 500 нг/мл). Уровень лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и билирубина были в пределах референсных значений. На прямой рентгенограмме грудной клетки визуализировалось расширение тени сердца и верхнего средостения, кардиоторакальный индекс составил 0,76 (рис. 1).

На электрокардиограмме зафиксированы признаки гипертрофии правого желудочка, умеренная тахикардия. При эхокардиографии структурных аномалий сердца не выявлено, в перикарде жидкость с расхождением листков перикарда по контуру левого желудочка до 1,1 см в систолу и до 0,4 см в диастолу, по контуру правого желудочка до 0,9 см в систолу и до 0,4 см в диастолу, на верхушке — до 1,2 см (рис. 2).

Диагностирован перикардит, начато лечение фуросемидом 1 мг/кг/сут и верошпироном 1,2 мг/кг/сут. На 2-е сутки от поступления развились признаки тампонады: одышка, анурия, акроцианоз. Проведен перикардиоцентез и эвакуировано 50 мл желто-розового экссудата с высоким содержанием фибрина. Периодически отмечались подъемы температуры тела до 38 °С. С помощью методов полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа исключены цитомегаловирусная, герпетическая и Эпштейн–Барр-вирусная инфекции. После перикардиоцентеза в течение 5 дней продолжали прогрессировать тромбоцитопения и анемия, в связи с чем потребовалось исключение ВИЧ-инфекции. Проведен анализ на РНК вируса иммунодефицита человека 4-кратно, результат отрицательный. Анализы крови на гемокультуру 3-кратно дали негативный результат, прокальцитонинный тест был нормальным ($<0,05$ нг/мл, норма 0–0,5 нг/мл). Выполнена трепанобиопсия, но данных, подтверждающих лейкоз, гемобластозы, не выявлено. В связи с первоначальным подозрением на бактериальную этиологию перикардита ребенок получил курс цефтриаксона 70 мг/кг/сут. Другое лечение включало иммуноглобулин человеческого нормальный 1 г/кг/курс,

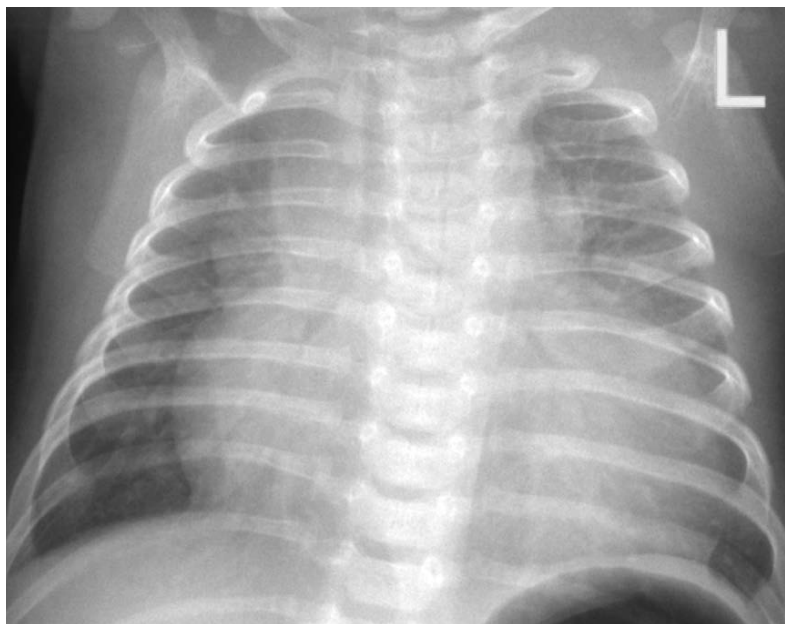


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции: расширение тени сердца и верхнего средостения, кардиоторакальный индекс 0,76.

Fig. 1. Chest X-ray in frontal projection (expansion of the shadow of the heart and upper mediastinum, CTE 0.76).

проводились трансфузии эритроцитарной массы, плазмы. Из-за резкого повышения уровня D-димера назначен фраксипарин 100 ед/кг/сут. На 5-е сутки после перикардиоцентеза возник гемоторакс слева.

Проведен торакоцентез, при исследовании выпота обнаружено большое количество эритроцитов, атипичных клеток нет. После эвакуации плеврального экссудата возобновилось накопление жидкости в перикарде. При мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки обнаружено крупное новообразование переднего средостения с признаками инфильтративного роста в заднее средостение, под- и заключичные области грудной клетки (рис. 3). Документированы также гидроперикард, малый гидроторакс слева, минимальные явления левостороннего пневмоторакса (состояние после пункции перикарда). Помимо перечисленного, были выражены интерстициальные изменения левого легкого (в верхней доле картина напоминала лимфогенный канцероматоз).

Для верификации характера объемного образования выполнена биопсия органов грудной клетки (тканей средостения, левого легкого, перикарда) и одновременно проведена резекция участка перикарда. После биопсии состояние ребенка было крайне тяжелым, он находился на искусственной вентиляции легких в течение 3 дней, проводилась инфузия допамина 5 мкг/кг/мин в течение 4 дней. Сохранялся минимальный геморрагический экссудат в плевральных полостях с обеих сторон.

На 16-е сутки пребывания в клинике были получены данные гистологического заключения: фрагменты тимуса с небольшими участками слоистой ткани с искусственными изменениями, структуры лимфангиомы либо гемолимфангиомы. Перикард:

фрагмент стенки и прилежащей клетчатки с искусственными изменениями, кровоизлияниями, скудной смешанной воспалительной инфильтрацией. Легкое: субплевральный фрагмент легочной паренхимы. По междольковым септам и субплевральному пространству — многочисленные эктазированные лимфатические сосуды, окруженные рыхлой соединительной тканью. На основании анализа полученных клиничко-морфологических данных был поставлен диагноз: синдром Казабаха—Мерритта с наличием множественных мелких капиллярных гемангиом в тканях переднего средостения, осложнения: гемоперикард с тампонадой, напряженный тотальный левосторонний гидрогемоторакс, хилоторакс с рецидивами (дренирование). Были назначены преднизолон внутривенно 5 мг/кг/сут, анаприлин внутрь 1 мг/кг/сут, повторно трансфузия эритроцитарной массы ввиду анемии. Поскольку сохранялся высокий уровень D-димера до 10 тыс нг/мл, продолжалось подкожное введение фраксипарина в прежней дозе. Ввиду стойкой лихорадки 37,6–38 °С цефтриаксон заменен сульперазоном внутривенно 40 мг/кг/сут.

Постепенно геморрагическое отделяемое сменилось хилезным, пациент был переведен на полное парентеральное питание. Хилоторакс купировался, число тромбоцитов поднялось до $217 \cdot 10^6/\text{л}$, уровень лейкоцитов составил $3,57 \cdot 10^6/\text{л}$, эритроцитов $3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина 114 г/л. В коагулограмме уровень D-димера снизился до 8200 нг/мл. При эхокардиографии объем выпота в перикарде уменьшился до физиологического.

Доза преднизолона была увеличена до 10 мг/кг/сут, доза анаприлина до 2 мг/кг/сут. Однако ввиду недостаточного ответа на эту терапию по предлагаемым



Рис. 2. Жидкость в перикарде.
Fig. 2. Fluid in the pericardium.

ранее схемам была проведена телемедицинская консультация с Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева МЗ РФ [9]. Рекомендован перевод ребенка в специализированное отделение центра для уточнения диагноза и специализированного лечения.

В НМИЦ им Д. Рогачева был подтвержден диагноз синдрома Казабаха–Мерритта (гемангиома переднего средостения, С49.3 по МКБ-10). Повторно проведена мультиспиральная компьютерная томография переднего средостения с контрастированием: в проекции тимуса с распространением в левую подключичную область визуализировано массивное новообразование с активным венозным контрастированием, размерами 46×31×49 мм, объемом примерно 36 см³. Ребенку проведено лечение первой и второй линиями терапии: бета-адреноблокаторами и химиопрепаратами: циклофосфан 50 мг/м² и винбластин 1 мг/м² [11]. После 3 курсов химиотерапии второй линии размеры образования сократились с 36 см³ до 24 см³, увеличена доза анаприлина до 2,3 мг/кг/сут, преднизолон отменен. Всего проведено 8 курсов химиотерапии. На фоне этого лечения размеры сосудистого образования уменьшились до 5 см³. После выписки рекомендовано продолжить прием анаприлина в дозе 2,5 мг/кг/сут, ко-тримоксазола по 240 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес. На амбулаторном этапе ребенок наблюдается по месту жительства с выполнением всех рекомендаций. Через 3 мес проведена контрольная компьютерная томография органов грудной; клетки, данных, подтверждающих объемное образование средостения, не получено.

Обсуждение

Представленное уникальное наблюдение демонстрирует возможности диагностики синдрома Казабаха–Мерритта по симптомокомплексу рецидивирующих эпизодов тяжелой тромбоцитопении, коагулопатии и кровотечений в грудную полость в отсутствие кожных элементов гемангиомы. Ранний эхокардиографический скрининг на 1-м месяце жизни также сыграл важнейшую роль в распознавании гемоперикарда как первого и очень опасного проявления ангиомы. Именно с обнаружения бессимптомно протекавшего гемоперикарда в нашем наблюдении началась диагностика синдрома Казабаха–Мерритта. В научной литературе случаи этого синдрома описываются обычно в виде сочетания висцеральных гемангиом с сосудистыми мальформациями кожи и/или подкожной клетчатки, чаще в области лица, шеи, головы, и это позволяет легче предположить быстрорастущую сосудистую опухоль [12–15].

Нам не удалось обнаружить наблюдений синдрома Казабаха–Мерритта без кожных проявлений

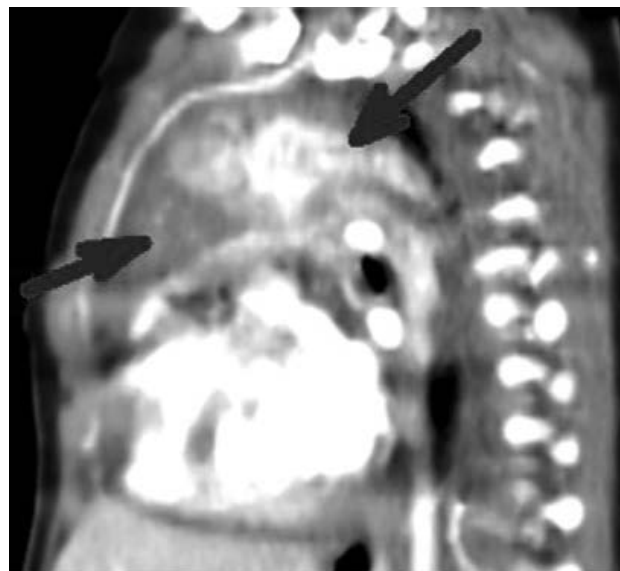


Рис. 3. Крупное новообразование переднего средостения с признаками роста в заднее средостение, верхней трети передней грудной стенки и левую подключичную область.

Fig. 3. Large neoplasm of the anterior mediastinum with signs of growth in the posterior mediastinum, the upper third of the anterior chest wall and the left axillary region.

в доступной научной литературе. Описан лишь единственный случай крупной висцеральной гемангиомы печени с кожной гемангиомой, которую удалось выявить только при ультразвуковом исследовании, а на коже отмечались экхимозы [16].

Тромбоцитопения и коагулопатия у нашего пациента послужили причиной угрожающих жизни кровотечений в перикард в отсутствие кожных экхимозов и гемангиом. Гемоперикард повлек за собой симптоматику сердечной недостаточности и госпитализацию в кардиологическое отделение. В литературе существует единственное описание гемоперикарда с тампонадой сердца при наличии гигантской гемангиомы плеча и верхней части грудной клетки, причем диагноз был поставлен ретроспективно, только после аутопсии. Лечение включало антибактериальную терапию, инфузионную и гемостатическую терапию, глюкокортикостероиды, введение свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, ингибиторов протеаз [16].

Выводы

Описанный нами случай представляет огромный интерес для педиатров, неонатологов, детских хирургов. Это наблюдение позволяет сделать выводы об особенностях первичной верификации диагноза и маршрутизации пациентов.

Во-первых, необходим расширенный дифференциальный поиск сосудистой опухоли средостения, печени, селезенки и тимуса при наличии у новорожденного тромбоцитопении, даже в отсутствие кожных проявлений: гемангиом, экхимозов, пурпуры.

Во-вторых, в дифференциально-диагностический поиск должны быть включены доступные на любом уровне оказания медицинской помощи методы: анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов; коагулограмма с определением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, определение уровня фибриногена и продуктов распада фибрина — D-димера (что может указывать на присоединение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания), эхокардиография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В-третьих, установленный диагноз синдрома Казабаха—Мерритта требует направления пациента, а при невозможности направления (ввиду отдаленности региона или нетранспортабельности в связи с тяжелым состоянием ребенка) срочной консультации в специализированном отделении. Терапия должна проводиться в специализированном лечебном учреждении. Правильная тактика при первичной верификации диагноза, а также выбор современного протокола ведения пациента служат основой для благоприятного исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mahajan P., Margolin J., Iacobas I. Kasabach—Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. Clin Med Insights Blood Disord 2017; 10: 1. DOI: 10.1177/1179545X17699849
2. Croteau S.E., Liang M.G., Kozakewich H.P., Alomari A.I., Fishman S.J., Mulliken J.B., Trenor C.C. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach—Merritt phenomenon in 107 referrals. J Pediatr 2013; 162(1): 142–149. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.044
3. Sarkar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P., Robertson R.L., Burrows P.E. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach—Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. Plast Reconstr Surg 1997; 100(6): 1377–1386
4. Федорова Д.В., Хачатрян Л.А. Применение пропранолола в лечении синдрома Казабаха—Мерритта у детей (обзор литературы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15(4): 28–33. [Fedорова D.V., Khachatryan L.A. The use of propranolol in the treatment of Kazabach — Merritt syndrome in children (literature review). Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii 2016; 15(4): 28–33. (in Russ.)]
5. El-Dessouky M., Azmy A.F., Raine P.A., Young D.G. Kasabach—Merritt Syndrome. J Pediatr Surg 1988; 23: 109
6. Hall G.W. Kasabach—merritt syndrome: pathogenesis and management. Br J Haematol 2001; 112: 851–862. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x
7. Ji Y., Chen S., Li L., Yang K., Xia C., Li L. et al. Kaposiform hemangioendothelioma without cutaneous involvement. J Cancer Res Clin Oncol 2018; 144(12): 2475–2484. DOI: 10.1007/s00432-018-2759-5
8. Шафранов В.В., Буторина А.В., Поляев Ю.А. Методические рекомендации: Лечение синдрома Казабаха—Мерритта у детей (N 10). Под ред. В.П. Немсадзе Москва: 2000; 9. [Shafranov V.V., Butorina A.V., Polyayev Yu.A. Guidelines: Treatment of Kazabach—Merritt syndrome in children. Edited by V.P. Nemsadze Moscow: 2000; 9. (in Russ.)]
9. Буторина А.В., Шафранов В.В. Роль гормонотерапии в лечении синдрома Казабаха—Мерритта у детей. Лечащий врач 1999; 8: 28–30. [Butorina A.V., Shafranov V.V. The role of hormone therapy in the treatment of Kazabach—Merritt syndrome in children. Lechashii vrach 1999; 8: 28–30. (in Russ.)]
10. Хачатрян Л.А., Масчан А.А., Орехова Е.В., Новичкова Г.А. Терапия детей с синдромом Казабаха—Мерритта. Педиатрия 2018; 4: 125–134. [Khachatryan L.A., Maschan A.A., Orekhova E.V., Novichkova G.A. Therapy for children with Kazabach—Merritt syndrome. Pediatriya 2018; 4: 125–134 (in Russ.)]
11. Maguiness S., Guenther L. Kasabach—Merritt syndrome. J Cutaneous Med Surg 2002; 6: 335–339. DOI: 10.1177/120347540200600405
12. Yadav D., Maheshwari A., Aneja S., Seth A. Neonatal Kasabach—Merritt phenomenon. Indian J Med Paediatr Oncol 2011; 32(4): 238–241. DOI: 10.4103/0971-5851.95150
13. Osman N.M. Kasabach—Merritt syndrome: A case report. Sudan J Paediatr 2013; 13(1): 49–52
14. Wang P., Zhou W., Tao L. Clinical analysis of Kasabach—Merritt syndrome in 17 neonates. BMC Pediatrics 2014; 14: 146–152. DOI: 10.1186/1471-2431-14-146
15. Абдуллин Р.Ф., Кондратенко Е.Г., Лепихов П.А., Турпакова Г.Н. Клинико-морфологическая характеристика гемангиоматоза печени при синдроме Казабаха—Мерритта у новорожденного с врожденным пороком сердца. Современная педиатрия 2014; 5(61): 140–144. [Abdullin R.F., Kondratenko E.G., Lepikhov P.A., Turpakova G.N. Clinical and morphological characteristics of liver hemangiomatosis in Kazabach—Merritt syndrome in a newborn with congenital heart disease. Sovremennaya pediatriya 2014; 5(61): 140–144. (in Russ.)]
16. Челноков С.Б., Пудина Н.А., Копылова Т.И. Синдром Казабаха—Мерритта у новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 6: 46–47. [Chelnokov S.B., Pudina N.A., Kopylova T.I. Kazabach—Merritt syndrome in a newborn. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2000; 6: 46–47. (in Russ.)]

Поступила: 06.04.21

Received on: 2021.04.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинические особенности бронхиальной астмы у детей с нарушениями психики

Е.С. Рынгаченко¹, А.А. Новак¹, И.П. Киреева^{1,2}, Л.В. Соколова¹, Ю.Л. Мизерницкий¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени 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

Clinical features of bronchial asthma in children with mental disorders

E.S. Ryngachenko¹, A.A. Novak¹, I.P. Kireeva^{1,2}, L.V. Sokolova¹, Yu.L. Mizernitskiy¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье обсуждается роль центральной нервной системы при бронхиальной астме у детей и, в частности, нарушений психики. Эта проблема давно интересует практикующих педиатров и исследователей, но до настоящего времени не имеет однозначных решений. Авторы разнопланово подходят к ее оценке, склоняясь к современной концепции «психопатологического», или «психического» диатеза, выдвинутой С.Ю. Циркиным. На конкретных клинических примерах авторы наглядно демонстрируют влияние психических нарушений на течение бронхиальной астмы у детей, что, безусловно, необходимо учитывать в практической работе детским пульмонологом.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, нарушения психики.

Для цитирования: Рынгаченко Е.С., Новак А.А., Киреева И.П., Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л. Клинические особенности бронхиальной астмы у детей с нарушениями психики. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 125–131. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–125–131

The article discusses the role of the central nervous system, including mental disorders, in bronchial asthma in children. This problem has been of interest to practicing pediatricians and researchers for a long time, but so far it has not had unambiguous solutions. The authors have a diverse approach to its assessment, leaning towards the modern concept of 'psychopathological' or 'psychological' diathesis put forward by S.Yu. Tsyarkin. On specific clinical examples, the authors clearly demonstrated the influence of mental disorders on the course of bronchial asthma in children, which, of course, must be taken into account in practical work by pediatric pulmonologists.

Key words: children, bronchial asthma, psychiatric disorders.

For citation: Ryngachenko E.S., Novak A.A., Kireeva I.P., Sokolova L.V., Mizernitskiy Yu.L. Clinical features of bronchial asthma in children with mental disorders. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(1): 125–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–125–131

Бронхиальная астма — одна из самых распространенных хронических болезней у детей [1]. Проблемы взаимосвязи нарушений центральной нервной системы и бронхиальной астмы у детей

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Рынгаченко Елизавета Сергеевна — ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–8612–2126

Новак Андрей Александрович — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9398–2215

Киреева Ирина Петровна — к.м.н., доц. кафедры психиатрии и медицинской психологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-детский психиатр Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9504–6244

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. клиническим отделением пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2376–0518

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., засл. работник здравоохранения Российской Федерации, зав. отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–0740–1718

e-mail: yulmiz@mail.ru

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

на протяжении долгого времени остаются предметом интереса исследователей [2–14]. Это касается как неврологических, так и психологических и психических аспектов заболевания. Многие авторы небезосновательно считают бронхиальную астму психосоматической патологией [15–18]. Хотя термин «психосоматический» не используется в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), изучение проблемы бронхиальной астмы с позиции современного интегративного биосоциального подхода, учитывающего как медицинские, так и социально-психологические параметры болезни, безусловно, актуально [19–22]. Однозначных мнений в этом вопросе до сих пор нет, но совершенно ясно, что особенности бронхиальной астмы у детей с нарушениями психики — это сложная тема в современной пульмонологической, а также педиатрической практике в целом. Данная группа детей нуждается в доскональном подходе к курации.

В последнее время детально исследуются личностные особенности детей с бронхиальной астмой, есть указания, что страх удушья способствует формированию тревожности и чувства отверженности,

которые подкрепляются переживаниями своего отличия от сверстников [18, 23]. У детей с бронхиальной астмой также выявляется свойственная разнообразным нозологическим формам психосоматический патологии «алекситимия», впервые описанная в 1973 г. Р.Е. Sifneos у взрослых больных [24]. Под алекситимией (греч. а — отрицание, lexis — слово, thymē — чувство) понимают психологическую особенность человека, проявляющуюся в неспособности описать словами свои чувства, эмоции, переживаемые самим или другими людьми. Алекситимию рассматривают как фактор риска развития психосоматических болезней. Некоторые исследователи полагают, что у детей в основе формирования алекситимии лежит дефицитное общение родителей с ребенком, т.е. холодность, отсутствие родительской любви [18, 25].

Исследуется роль перинатального поражения головного мозга у детей с бронхиальной астмой, стрессовых факторов, описано значительно более частое выявление психических нарушений, прежде всего аффективного и невротического плана [5, 7, 8, 11, 14]. Дети, больные бронхиальной астмой, ущемлены в «качестве жизни», что связано как с проявлениями заболевания, так и с эмоциональными переживаниями. Оценка «качества жизни» у детей, страдающих бронхиальной астмой, показала, что эмоциональные факторы, ограничение в социальной сфере и зависимость от состояния окружающей среды зачастую даже более важны для ребенка, чем сами симптомы заболевания [18, 21]. Однако психические нарушения при бронхиальной астме, распространенность собственно психических болезней среди больных бронхиальной астмой, в том числе у детей, остаются малоизученными.

Выявление психических расстройств у детей с бронхиальной астмой и даже сам вопрос «кого направлять к психиатру?» — сложная задача для пульмонолога. Поводом для направления к психиатру должны быть как жалобы детей (или родителей) на психическое состояние (нарушения сна, поведения, настроения, психоречевого развития, страхи), так и выявление любых функциональных соматовегетативных (психосоматических) расстройств, например вегетативной дисфункции, которые обычно являются «маской» психической патологии [13, 26, 27].

В этом плане педиатру может помочь знакомство с современной концепцией «психопатологического», или «психического» диатеза [28]. Предпосылкой для развития этой концепции психопатологического диатеза стало развертывание психиатрической помощи в общесоматической сети, благодаря чему психиатры получили возможность наблюдать гораздо более широкий профиль психических расстройств, чем в те времена, когда они работали только в психиатрических учреждениях. Анализ клинических случаев с обратимой

функциональной психической патологией* показал, что у одних и тех же пациентов на протяжении жизни, но часто в разные ее периоды возникают как психогенные (реактивные, стрессогенные), так и эндогенные (аутохтонные, т.е. спонтанные, фазные) психические расстройства. Пациентов же, у которых на протяжении жизни развивались бы только психогенные (например, неврозы) или только сугубо аутохтонные (например, циклотимия) состояния, найти не удавалось. При этом обнаруживались и личностные аномалии, но совсем необязательно психопатии в традиционном понимании, а разнообразная врожденная когнитивная и эмоциональная недостаточность, которые могут влиять на психологическое развитие уже в раннем детском возрасте, проявляясь неравномерным психическим развитием («диссоциированный дизонтогенез»). Таким образом, психопатологический диатез** оказался конституциональной предрасположенностью к временным психическим расстройствам, не ведущим к необратимым изменениям психики и имеющим трехкомпонентную структуру: фазную, реактивную и личностную. Понятие психопатологического диатеза, таким образом, объединяет и упраздняет такие традиционные психиатрические нозологии как неврозы, реактивные психозы, маниакально-депрессивный и шизоаффективный психозы, психопатии, вследствие чего вся функциональная психическая патология дихотомически делится на психопатологический диатез и значительно более редкое, но прогрессирующее заболевание — шизофрению.

Что дает педиатру концепция психопатологического диатеза? Во-первых, это вынуждает более внимательно собирать сведения о раннем развитии ребенка, так как выявление неравномерного развития (скачкообразного, или, например, с одновременным сосуществованием разных по степени его развития функций) позволяет предположить появление у него функциональных психических расстройств в дальнейшем. Во-вторых, это дает возможность более определенного и отдаленно оптимистичного прогноза, этого важнейшего момента в практической деятельности врача, а заодно помогает убедить родителей обратиться к психиатру.

*Функциональное психическое расстройство — термин, используемый для описания любого психического расстройства, не имеющего известной органической причины: генетически или психогенно обусловленные психические нарушения без грубого повреждения мозгового субстрата.

**Психопатологический диатез складывается из трех компонентов: 1) личностного (с разнообразной когнитивной и нередко с эмоциональной недостаточностью, которые сходны с шизофренической, но не прогрессируют); 2) эндогенного (аутохтонные, психогенно спровоцированные фазы, а также эндореакции с аффективной, невротической и другой симптоматикой); 3) реактивного (психогенные и эндореактивные состояния), возникающих на протяжении жизни.

Доступность психиатрической помощи определяется структурой и организацией психиатрических служб, наличием широкого ассортимента медикаментов, психотерапевтических методов и основами законодательства, прежде всего федеральными законами «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» от 2.07.1998 г. и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. Психиатрическая помощь оказывается при добровольном обращении лица (законного представителя) и при наличии его информированного добровольного согласия, а законными представителями ребенка младше 15 лет являются его мать и отец (в том числе усыновители), фигурирующие в соответствующих разделах свидетельства о рождении ребенка и патронатные мать и отец детей младше 15 лет.

Чаще всего лечение пациентов с бронхиальной астмой и психическими расстройствами проводится в условиях соматического стационара с участием психиатра и психотерапевта [29]. Важность проблемы психосоматических нарушений свидетельствует о необходимости создания детских психосоматических центров [30]. Основное место в арсенале лечебных воздействий принадлежит медикаментозной терапии. В соматической, педиатрической клинике предпочтительны психотропные препараты последних поколений: антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), атипичные антипсихотические препараты (рисперидон) в малых дозах и анксиолитики (гидроксизин).

Ниже мы приводим два клинических примера подростков, у которых бронхиальная астма протекала на фоне нарушений психического здоровья, что существенно осложняло их курацию.

Клиническое наблюдение №1. Девочка К., 15 лет, проживающая на момент наблюдения в республике Крым.

Из анамнеза известно, что она родилась от четвертой беременности, первых срочных, самостоятельных родов, массой тела при рождении 3450 г, длиной 49 см. С 1-го месяца жизни отмечались явления атопического дерматита на фоне искусственного вскармливания, в связи с чем была переведена на гипоаллергенную смесь. В 1,8 года ребенок перенес тяжелую двустороннюю пневмонию, осложненную гнойным плевритом. В раннем возрасте ребенок редко болел респираторными инфекционными заболеваниями. В 6 лет на фоне подъема температуры тела, сухого надсадного кашля по результатам проведенного обследования был верифицирован коклюш, после чего стали регулярно беспокоить эпизоды приступообразного кашля, свистящих хрипов, подъемов температуры тела, что долгое время расценивалось врачами по месту жительства как эпизоды острого обструктивного бронхита. Однако в 9 лет девочке

все же был установлен диагноз бронхиальной астмы, когда на фоне психоэмоционального перенапряжения, конфликтов в школе и интенсивной физической нагрузки развился типичный приступ затрудненного дыхания, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар, где получал соответствующую бронхолитическую терапию с положительным эффектом.

В 11 лет на фоне сильного психоэмоционального напряжения у ребенка случился повторный эпизод тяжелого обострения бронхиальной астмы в виде приступа удушья, сопровождавшегося дистанционными хрипами, в связи с чем девочка была госпитализирована в стационар, где проводилась терапия преднизолоном и дексаметазоном с положительным эффектом. Выписана с рекомендациями базисной терапии препаратом сальметерол/флутиказон, однако, учитывая недостаточный контроль, проводился подбор ингаляционной терапии, в течение которого применялся будесонид/формотерол, будесонид + формотерол, будесонид с ипратропиумом бромидом, а также в сочетании с тiotропиумом бромидом. В 14 лет нефрологом у девочки верифицирован диагноз нейрогенного мочевого пузыря. В последующем все эпизоды обострения бронхиальной астмы купировались исключительно введением системных глюкокортикостероидов. В связи с недостаточным контролем над заболеванием ребенок был направлен в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии.

При поступлении в клинику девочка предъявляла жалобы на частые эпизоды затрудненного дыхания, приступы удушья на фоне физических нагрузок, стресса, влажной погоды, частые респираторные инфекционные заболевания, одышку в покое.

При осмотре девочка была контактной, физическое развитие дисгармоничное за счет избытка массы тела: при росте 153 см (3–10-й перцентили), масса тела достигала 70 кг (>97-го перцентиль), положение тела — вынужденное ортопноэ. Аускультативно выслушивались ослабленное дыхание, а также рассеянные свистящие хрипы над всеми легочными полями. При этом число дыхательных движений 22 в минуту, насыщение кислородом гемоглобина крови (SpO₂) 98%. В течение сбора анамнеза пациентка перестала сохранять вынужденное положение, вскакивала, жестикулировала, с возмущением требовала препарат «преднизолон», увлажненный кислород, мотивируя это своим тяжелым состоянием.

По результатам проведенного исследования в лабораторных анализах — клинический и биохимический анализ крови — отклонений от нормы не выявлено. По результатам оценки гуморального иммунитета также все показатели были в рамках референсных значений, уровень общего IgE составил 16,5 МЕ/мл (при норме до 62,5 МЕ/мл). По результатам оценки специфического IgE выявлен пороговый уровень сенсибилизации к аллергенам эпителия собаки и креветкам 0,4 МЕ/мл — I класс. По резуль-

татам инструментального обследования, рентгенологически определялись признаки обструктивного синдрома, а по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены уплотнения стенок бронхов.

По данным спирометрии выраженные нарушения вентиляции всего бронхиального дерева исходно не определялись: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 109%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 98%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 106%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 81%, пиковая скорость выдоха (ПОС) 78%, максимальная объемная скорость на уровне (МОС) 25% (МОС₂₅) — 72%, на уровне 50% (МОС₅₀) — 84% и на уровне 75% (МОС₇₅) — 69%. При повторном исследовании в динамике на фоне базисной терапии достоверных изменений легочной вентиляции также не выявлено: ЖЕЛ 92%, ФЖЕЛ 90%, ОФВ₁ 99%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 90%, ПОС 98%, МОС₂₅ 90%, МОС₅₀ — 89%, МОС₇₅ — 83%.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря была подтверждена по результатам специального обследования, рекомендованного нефрологом. В рамках госпитализации ребенок был проконсультирован эндокринологом, которым верифицирован медикаментозный синдром Кушинга, а неврологом установлен диагноз: расстройство вегетативной нервной системы неуточненное, рекомендованы консультация психиатра и терапия анксиолитическим препаратом гидроксизин. При расспросе удалось выявить, что у девочки имелись пониженное настроение с тоскливостью в утренние часы и тревогой в вечерние, нарушения сна, обмороки, подъемы артериального давления, эпизодические головные боли, головокружения.

В дошкольном возрасте девочка в развитии не отставала. В школе с 7 лет, училась легко, отлично, успешно участвовала в олимпиадах, после 9-го класса поступила в медицинское училище, откуда вскоре была отчислена по состоянию здоровья, сейчас обучается в 10-м классе.

В течение нескольких последних лет появились сезонные спады настроения, особенно выраженные осенью. С 12 лет наблюдалась неврологом по поводу вегетососудистой дистонии и кардиологом с артериальной гипертензией, без существенного эффекта получала глицин и фенибут. Весной 2020 г. (в возрасте 15 лет) впервые появились слуховые обманы. При этом у девочки прогрессировали тяжесть течения бронхиальной астмы и ее резистентность к терапии.

Осенью 2020 г. в связи с нанесением себе насечек девушка была осмотрена психиатром в пульмонологическом стационаре по месту жительства. Тогда было диагностировано депрессивное расстройство поведения. Однако положительного эффекта от назначенных анксиолитиков и антидепрессантов родители девочки не отмечали. В декабре 2020 г. наблюдалось нарастание тяжести течения бронхиальной астмы и резистентности к терапии, что совпало

с усугублением психических расстройств, явлением «соматопсихического синергизма». Детским психиатром клиники состояние было оценено как затяжное тревожно-депрессивное расстройство с рудиментарными явлениями психического автоматизма. Рекомендована соответствующая терапия антипсихотическим препаратом рисперидон с титрованием дозы.

За период пребывания в стационаре антипсихотическая терапия дала положительный эффект: ребенок стал спокойнее, удалось провести деэскалацию противоастматической терапии (оставлен будесонид/формотерол капсулы по 12/400 мкг 2 раза в день), постепенно существенно уменьшить дозу преднизолона (с 40 до 10 мг/сут с перспективой полной его отмены), а также добиться снижения массы тела до 67 кг. Применение увлажненного кислорода больше не требовалось. Более того, приступы затрудненного дыхания стали реже и купировались плацебо (ингаляцией изотонического раствора натрия хлорида)!

Таким образом, у девочки имеется частично контролируемая бронхиальная астма средней степени тяжести на фоне сопутствующего заболевания — затяжного тревожно-депрессивного расстройства с рудиментарными явлениями психического автоматизма (F41.3). Назначение антипсихотической терапии позволило уменьшить объем терапии бронхиальной астмы и привело к существенному улучшению контроля над заболеванием.

Клиническое наблюдение 2. Следующий клинический пример также служит иллюстрацией альтернативного варианта соматопсихического синергизма. Девочка Ж., 16 лет, проживающая на момент наблюдения в Московской области, до 14 лет проживала в Ставропольском крае.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых самостоятельных срочных родов, масса тела при рождении 3340 г, длина 51 см, закричала сразу, грудное вскармливание получала до 12 мес. Родители не состоят в кровном родстве. Наследственный аллергологический анамнез не отягощен.

До школы девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом. В 7 лет пошла в 1-й класс и стала жаловаться на эпизоды затрудненного дыхания, учащающиеся на фоне психоэмоциональной нагрузки, в связи с чем была консультирована пульмонологом по месту жительства, которым на основании клинических данных и результатов обследования (выявлены эозинофилия и специфическая сенсibilизация к аллергенам деревьев) был установлен диагноз бронхиальной астмы, рекомендована терапия суспензией будесонида. Однако, несмотря на лечение, у ребенка сохранялись ежемесячные обострения.

В 9 лет было рекомендовано проведение аллерген-специфической иммунной терапии (АСИТ) суспензией аллергена пыльцы деревьев для подкож-

ного введения Фосталь. Провести полноценный курс терапии не представилось возможным в связи с учащением приступов затрудненного дыхания и сухого кашля. С учетом сохраняющихся обострений бронхиальной астмы в 11 лет (девочка перешла в среднюю школу) была назначена базисная терапия препаратом сальметерол/флутиказон с незначительным эффектом, через год препарат был заменен на будесонид/формотерол также со слабым положительным эффектом.

В 14 лет ребенок переехал к маме в Московскую область. После переезда количество приступов увеличилось. Пульмонологом рекомендована коррекция терапии бронхиальной астмы, назначен препарат беклометазон/формотерол. Зимой на фоне острой респираторной вирусной инфекции развился тяжелый приступ бронхиальной астмы, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар. После выписки из стационара, со слов девочки, она стала испытывать сильные эмоциональные переживания по поводу своей астмы, в связи с чем была проконсультирована психиатром, которым отмечены социальная отгороженность девочки, эмоциональная отрешенность, аггравация жалоб, был установлен диагноз: шизотипическое расстройство. Рекомендована терапия антипсихотическими препаратами.

На фоне данной терапии отмечалась существенная положительная динамика эмоциональной сферы, обращений по поводу обострений астмы не зарегистрировано. Со слов мамы, бронхиальная астма стала контролируемой. Через 3 мес прием препаратов был прекращен в связи с достижением желаемого эффекта и самостоятельно отменен. Через полгода после завершения курса терапии жалобы на кашель и затрудненное дыхание возобновились, в связи с чем была возобновлена базисная терапия бронхиальной астмы препаратом вилантерол/флутиказон фуруат. Перед госпитализацией в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии девочка, неудовлетворительно оценивая свое самочувствие, самостоятельно начала принимать пероральные стероиды.

В клинику ребенок поступил с жалобами на сухой приступообразный кашель, эпизоды затрудненного дыхания. При сборе анамнеза обращали внимание гиперболизация жалоб, аггравация своего состояния. При осмотре отмечалась воронкообразная деформация грудной клетки, аускультативно выслушивалось равномерно ослабленное дыхание, редкие сухие

свистящие хрипы. Гемодинамически ребенок был стабилен, живот пальпаторно безболезненный.

При обследовании в клинике в общем и биохимическом анализе крови все показатели были в пределах нормы, в иммунологическом анализе отмечено повышение общего IgE до 404 МЕ/мл (норма до 62,5 МЕ/мл) с повышением уровня специфических IgE к аллергенам деревьев, трав и клещей, домашней пыли.

По результатам рентгенологического обследования признаки обструктивного синдрома отсутствовали. В качестве находки выявлена дополнительная доля непарной вены. Выявленные при обследовании по результатам спирометрии смешанные нарушения с преобладанием обструктивного компонента трудно считать достоверными ввиду низкого комплаенса ребенка.

Пациент был осмотрен оториноларингологом, который не выявил острой и хронической патологии ЛОР-органов. Ребенок поступил в клинику на фоне терапии препаратом преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, амброксол и предельно допустимой для ее возраста дозировке фенотерол/ипратропия бромид — 40 капель 2 раза в сутки через небулайзер. По поводу бронхиальной астмы никакой базисной ингаляционной терапии при поступлении ребенок не получал. В связи с этим лечение было скорректировано, назначена адекватная ингаляционная терапия бронхиальной астмы (сальметерол/флутиказон 25/250 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки и тиатропия бромид 5 мкг/сут) в сочетании с препаратами, рекомендованными психиатром.

Таким образом, у данной девочки имеется бронхиальная астма, протекавшей на фоне психического заболевания — шизотипического расстройства личности (F 21). Особенности восприятия своего заболевания, аггравация жалоб, отсутствие адекватной базисной терапии привели к трудностям в объективной оценке состояния ребенка и правильному подходу к его ведению. Добавление в терапию препаратов, назначенных психиатром, позволило перевести бронхиальную астму у ребенка из категории тяжелой и неподдающейся терапии в разряд среднетяжелой и контролируемой.

Заключение

Приведенные клинические примеры наглядно иллюстрируют влияние психических нарушений на течение бронхиальной астмы у детей, что, безусловно, необходимо учитывать в практической работе детским пульмонологом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 59–69. [Batozhargalova B.C., Mizernitskiy Yu.L.,

- Podol'naya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (according to ISAAC results). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2016; 61(4): 59–69. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–4–59–69

2. Буль П.И. Гипноз в клинике внутренних болезней: Опыт психотерапии — гипноза и внушения в клинике. Изд. дом: URSS. 2022; 240с. [Bul' P.I. Hypnosis in the clinic of internal diseases: The experience of psychotherapy — hypnosis and suggestion in the clinic. PH: URSS. 2022; 240. (in Russ.)]
3. Каганов С.Ю., Якунин Ю.А., Догель Н.В., Стрельбицкая Р.Ф., Эльберг А.И., Тычина В.П. Неврологические синдромы при бронхиальной астме у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1974; 19(8):43–47. [Kaganov S.Yu., Yakunin Yu.A., Dogel' N.V., Strel'bickaya R.F., El'berg A.I., Tychina V.P. Neurological syndromes in bronchial asthma in children. Voprosy ohrany materinstva i detstva 1974; 19(8):43–47. (in Russ.)]
4. Агте Б.С., Евтушенко С.К. Неврологические синдромы при аллергии. Журнал невропатологии и психиатрии 1980; 2: 165–171. [Agte B.S., Evtushenko S.K. Allergy neurological syndromes. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 1980; 2: 165–171. (in Russ.)]
5. Бубнова И.В., Петраш В.В., Алферов В.П. О роли перинатального периода в развитии бронхиальной астмы у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1986; 9: 27–28. [Bubnova I.V., Petrash V.V., Alfeyorov V.P. On the role of the perinatal period in the development of bronchial asthma in children. Voprosy ohrany materinstva i detstva 1986; 9: 27–28. (in Russ.)]
6. Петраш В.В., Бубнова И.В., Алферов В.П., Симбирцев С.А. О патогенезе бронхиальной астмы у детей. Педиатрия 1987; 4: 27–32. [Petrash V.V., Bubnova I.V., Alfeyorov V.P., Simbircev S.A. On the pathogenesis of bronchial asthma in children. Pediatriya 1987; 4: 27–32. (in Russ.)]
7. Кирюхина Н.Н. Неврологические расстройства при бронхиальной астме. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2006; 2: 45–48. [Kiryuhina N.N. Neurological disorders in bronchial asthma. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova. 2006; 2: 45–48. (in Russ.)]
8. Каганов С.Ю., Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., Дрозджев М.Е., Шалыпина А.И. Роль перинатальных повреждений нервной системы при бронхиальной астме у детей. Медико-социальные аспекты перинатологии и современные технологии родоразрешения. Челябинск, 1992: 241–242. [Kaganov S.Yu., Mizernitskiy Yu.L., Lev N.S., Drozhzhev M.E., Shalyapina A.I. The role of perinatal damage to the nervous system in bronchial asthma in children. Mediko-social'nye aspekty perinatologii i sovremennye tekhnologii rodorazresheniya. Chelyabinsk, 1992: 241–242. (in Russ.)]
9. Березин Ф.Б., Куликова Е.М., Шаталов Н.Н., Чарова Н.А. Психосоматические соотношения при бронхиальной астме. Журнал неврологии и психиатрии 1997; 97(4): 42–45. [Berezin F.B., Kulikova E.M., Shatalov N.N., Charova N.A. Psychosomatic relationships in bronchial asthma. Zhurnal nevrologii i psikiatrii 1997; 97(4): 42–45. (in Russ.)]
10. Мизерницкий Ю.Л., Панкова Г.Ф., Тавадзе Г.И. Бронхиальная астма у ребенка раннего возраста на фоне синдрома дцеребрации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1993; 38(3): 36–37. [Mizernitskiy Yu.L., Pankova G.F., Tavazde G.I. Bronchial asthma in a young child with decerebration syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 1993; 38(3): 36–37. (in Russ.)]
11. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. Аллергология 2004; 3: 27–31. [Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V., Vasil'eva I.A. Influence of perinatal damage to the central nervous system on the formation and course of bronchial asthma in children. Allergologiya 2004; 3: 27–31. (in Russ.)]
12. Ключева М.Г., Рывкин А.И. Психовегетативные и нейровегетативные особенности подростков с бронхиальной астмой. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2002; 2: 144–146. [Klyucheva M.G., Ryvkin A.I. Psychovegetative and neurovegetative features of adolescents with bronchial asthma. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. 2002; 2: 144–146. (in Russ.)]
13. Симбирцев С.А., Петраш В.В., Ноздрачев А.Д. Бронхиальная астма как функциональная недостаточность метасимпатической нервной системы легких. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2011; 3(2): 142–148. [Simbircev S.A., Petrash V.V., Nozdrachyov A.D. Bronchial asthma as a functional insufficiency of the metasympathetic nervous system of the lungs. Vestnik Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya 2011; 3(2): 142–148. (in Russ.)]
14. Петренко Т.С., Ретюнский К.Ю., Левченко О.В., Измоденов П.А. Психоневрологические расстройства у детей с бронхиальной астмой. Практическая медицина 2019; 17(3): 104–108. [Petrenko T.S., Retyunsky K.Yu., Levchenko O.V., Izmodenov P.A. Psycho-neurological disorders in children with bronchial asthma. Prakticheskaya meditsina 2019; 17(3): 104–108. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2019–3–104–108
15. Волчанский М.Е., Деларю В.В., Болучевская В.В. Психосоматические заболевания: решенные и нерешенные вопросы. Вестник ВолгГМУ, 2012; 42(2): 3–5. [Volchanskij M.E., Delaryu V.V., Boluchevskaya V.V. Psychosomatic diseases: resolved and unresolved issues. Vestnik VolgGMU, 2012; 42(2): 3–5. (in Russ.)]
16. Красноруцкая О.Н., Ширяев О.Ю. Оценка структуры эмоционально-личностной сферы, механизмов психологической защиты детей и подростков, страдающих бронхиальной астмой. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина 2008; 7: 297–301. [Krasnoruckaya O.N., Shiryayev O.Yu. Assessment of the structure of the emotional and personal sphere, the mechanisms of psychological protection of children and adolescents suffering from bronchial asthma. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya Meditsina 2008; 7: 297–301. (in Russ.)]
17. Овчаренко С.И., Акулова М.Н., Дробизhev М.Ю., Смудевич А.Б. Влияние психосоматических соотношений и расстройств личности на динамику течения бронхиальной астмы. Пульмонология 2009; 3: 82–87. [Ovcharenko S.I., Akulova M.N., Drobizhev M.Yu., Smulevich A.B. The influence of psychosomatic relationships and personality disorders on the dynamics of control over the course of bronchial asthma. Pul'monologiya 2009; 3: 82–87. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869–0189–2009–3–82–87
18. Заболотских Т.В., Мизерницкий Ю.Л., Баранзаева Д.Ч. Клиническая эффективность психокоррекционной терапии в комплексной реабилитации детей с бронхиальной астмой, обучающихся в астма-школе. Детская и подростковая реабилитация 2011; 2(17): 36–45. [Zabolotskih T.V., Mizernitskiy Yu.L., Baranzaeva D.Ch. Clinical efficacy of psychocorrectional therapy in the complex rehabilitation of children with bronchial asthma enrolled in an asthma school. Detskaya i podroostkovaya reabilitatsiya 2011; 2(17): 36–45. (in Russ.)]
19. Международная классификация болезней (X пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Санкт-Петербург: Оверлайд, 1994: 304. [Classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Editors Yu.L. Nuller, S.Yu. Cirkin. Sankt-Peterburg: Overlajd, 1994: 304. (in Russ.)]
20. Кузнецова С.О., Разумова А.В. Исследование особенностей alexitimии у подростков с психосоматическими заболеваниями. Тюменский медицинский журнал 2014;

- 16(3): 56. [Kuznecova S.O., Razumova A.V. Study of the characteristics of alexithymia in adolescents with psychosomatic diseases. Tyumenskii meditsinskii zhurnal 2014; 16(3): 56. (in Russ.)]
21. Куприянова И.Е., Кривоногова Т.С., Бабилова Ю. А., Шемьякина Т.А. Психическое здоровье и качество жизни детей, страдающих бронхиальной астмой (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2015; 1 (86): 88–93. [Kupriyanova I.E., Krivonogova T.S., Babikova Yu.A., Shemyakina T.A. Mental health and quality of life of children with bronchial asthma (review). Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii 2015; 1 (86): 88–93. (in Russ.)]
22. Заболотских Т.В., Мизерницкий Ю.Л. Значение социальных факторов при бронхиальной астме у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2004; 4: 196–201. [Zabolotskiih T.V., Mizernitskiy Yu.L. The importance of social factors in bronchial asthma in children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. 2004; 4: 196–201. (in Russ.)]
23. Петрова Н.Н., Эрман М.В., Кохан Е.Д. Личностно-психологические особенности и психическое состояние детей с бронхиальной астмой. Вестник Санкт-Петербургского университета 2007; 2: 122–128. [Petrova N.N., Erman M.V., Kohan E.D. Personal and psychological characteristics and mental state of children with bronchial asthma. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta 2007; 2: 122–128. (in Russ.)]
24. Sifneos P.E. The prevalence of alexithymic characteristics in psychosomatic patients. Psychother Psychosom 1973; 26: 270–285
25. Пережигина Н.В., Тютяева О.А. О природе алекситимии у детей, страдающих бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. Вестник Ярославского государственного университета 2008; 7: 9–43. [Perezhigina N.V., Tyutyayeva O.A. On the nature of alexithymia in children with bronchial asthma and atopic dermatitis. Vestnik Yaroslavskogo gosudarstvennogo universiteta 2008; 7: 9–43. (in Russ.)]
26. Белозеров Ю.М. Вегетососудистая дистония у студентов: клиника, лечение, реабилитация. М., 1994: 30. [Belozorov Yu.M. Vegetovascular dystonia in students: clinic, treatment, rehabilitation. M., 1994: 30. (in Russ.)]
27. Смуглевич А.Б. Маскированные депрессии. Психические расстройства в общей медицине. Consilium medicum 2012; 3: 4–7. [Smulevich A.B. Masked depression. Mental disorders in general medicine. Consilium medicum 2012; 3: 4–7. (in Russ.)]
28. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. М.: БИНОМ, 2012: 287. [Cirkin S.Yu. Analytical psychopathology. M.: BINOM, 2012: 287. (in Russ.)]
29. Смуглевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи). Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2(2): 36–40. [Smulevich A.B. Psychosomatic disorders (clinic, therapy, organization of medical care). Psihiatriya i psihofarmakoterapiya 2000; 2(2): 36–40. (in Russ.)]
30. Северный А.А., Лешкевич И.А., Брутман В.И., Киреева И.П. Детский психосоматический центр. Организация и клинические проблемы детской неврологии и психиатрии. Тез. докл. 6 Всероссийской научно-практической конференции. 1993; М., 1994; Т.2: 157–159. [Severnoy A.A., Leshkevich I.A., Brutman V.I., Kireeva I.P. Children's psychosomatic center. Organization and clinical problems of pediatric neurology and psychiatry. Tez. dokl. 6 Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. M., 1994; T.2: 157–159. (in Russ.)]

Поступила: 09.11.21

Received on: 2021.11.09

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-иммунологическая эффективность применения азоксимера бромида при коклюше у детей

О.П. Попова^{1,2}, М.С. Бляхер¹, И.М. Федорова¹, С.И. Котелева¹, И.В. Капустин¹, Т.А. Скирда¹, С.В. Бунин³

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

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

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ, Москва, Россия

Clinical and immunological efficacy of azoximer bromide in pertussis in children

O.P. Popova^{1,2}, M.S. Blyakher¹, I.M. Fyodorova¹, S.I. Koteleva¹, I.V. Kapustin¹, T.A. Skirda¹, S.V. Bunin³

¹G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

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

³Infectious Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia

Цель исследования. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения азоксимера бромида у больных коклюшем. **Характеристика детей и методы исследования.** Под наблюдением находились 50 детей от 6 мес до 14 лет. В комплекс терапии 25 детей (основной группы) был включен азоксимера бромид, 25 больных (группа сравнения) получали базисную терапию. **Результаты.** Выраженность симптомокомплекса у больных обеих наблюдаемых групп соответствовала течению среднетяжелой формы коклюша. Клинический диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции у $60 \pm 6,9\%$, иммуноферментным анализом — у $80 \pm 5,7\%$ детей. Как в основной, так и в группе сравнения преобладали пациенты, которые переносили коклюш в ассоциации с острыми респираторными вирусными инфекциями ($96,0 \pm 3,9$ и $92,0 \pm 5,4\%$ соответственно). Сочетанное течение коклюша с вирусными инфекциями осложнялось развитием бронхита у 8 ($32,0 \pm 9,3\%$), пневмонией — у 7 ($28,0 \pm 9,0\%$) детей в основной группе, а в группе сравнения бронхиты наблюдались у 9 ($36,0 \pm 9,6\%$), пневмонии — у 5 ($20 \pm 8,0\%$) больных. Сопоставление результатов лечения в двух группах детей показало эффективность азоксимера бромида по основным клинико-иммунологическим параметрам. Лечебный эффект определялся прежде всего уменьшением частоты приступов кашля и исчезновением на этом фоне явлений гипоксии. Положительная динамика отмечалась в субпопуляционном составе лимфоцитов, что касалось прежде всего содержания НК-клеток. Интенсивность продукции специфических антител к коклюшному микробу в основной группе также была выше, чем в группе сравнения. **Заключение.** Применение азоксимера бромида в комплексе терапии больных коклюшем способствует уменьшению и сокращению основных клинических проявлений, а так же улучшению иммунологических параметров.

Ключевые слова: дети, коклюш, бронхит, пневмония, лимфоциты, антитела.

Для цитирования: Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Скирда Т.А., Бунин С.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения азоксимера бромида при коклюше у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 132–138. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–132–138

Purpose. To evaluate clinical and immune efficiency of the azoximer bromide in pertussis patients.

Characteristics of children and research methods. 50 children from 6 months to 14 years were under observation. Azoximer bromide was included in the therapy complex of 25 children (treatment group), and 25 patients (control group) received basic therapy.

Results. The severity of the symptom complex in patients of both groups corresponded to the moderate form of pertussis. The clinical diagnosis was confirmed by PCR in (60 ± 6.9) %, by ELISA in (80 ± 5.7) % of children.

Both groups prevailed patients who suffered whooping cough in association with acute respiratory viral infections ((96.0 ± 3.9) % and (92.0 ± 5.4) %, respectively). The course of the disease was complicated by the development of bronchitis in 8, (32.0 ± 9.3) %, pneumonia — in 7, (28.0 ± 9.0) %, children in the treatment group, and in the control group bronchitis was observed in 9, (36.0 ± 9.6) %, pneumonia — in 5, (20 ± 8.0) %, patients. Comparison of treatment results in two groups of children showed the effectiveness of azoximer bromide according to the main clinical and immunological parameters. The therapeutic effect was determined by a reduction in the number of coughing attacks and the disappearance of hypoxia. Positive dynamics was observed in the subpopulation composition of lymphocytes. This was especially relevant for the content of NK cells. The intensity of specific anti-pertussis antibodies production in the treatment group was also higher than in the control group.

Conclusion. Azoximer bromide in the complex therapy of pertussis patients helps reduce the main clinical manifestations and improve immunological parameters.

Key words: children, pertussis, bronchitis, pneumonia, lymphocytes, antibodies.

For citation: Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Skirda T.A., Bunin S.V. Clinical and immunological efficacy of azoximer bromide in whooping cough in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(1): 132–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–132–138

Коклюш остается сложной и значимой проблемой детской инфекционной патологии [1–5]. Результаты многолетних наблюдений доказывают частое

присоединение других респираторных заболеваний на фоне снижения иммунологической реактивности у больных коклюшем. Широкая распространенность

различных респираторных агентов, обуславливающих разнообразие клинических вариантов микст-инфекций, ограниченная доступность и надежных способов верификации как коклюша, так и сопутствующих инфекций в практическом здравоохранении служат основными причинами, затрудняющими своевременную диагностику сочетанных форм коклюшной инфекции. Вследствие этого развивается тяжелое, негладкое течение заболевания с бронхолегочными осложнениями [6, 7]. Результаты исследований зарубежных авторов, наряду с этим, указывают, что коклюшная инфекция препятствует эффективному иммунному ответу на сопутствующую вирусную респираторную патологию и она значительно чаще встречается у больных коклюшем с рентгенологически подтвержденной пневмонией [8, 9]. В связи с этим большое значение приобретает поиск методов терапии, направленных на модуляцию постинфекционного иммунитета.

Оптимизация терапии больных коклюшем в настоящее время в целом основывается на современном представлении о различных патофизиологических механизмах этой инфекции в зависимости от вариантов течения, среди которых важную роль играют именно изменения в иммунной системе. Результаты тщательных клинико-иммунологических сопоставлений с выявлением иммунологических предикторов неблагоприятного течения заболевания в ранее проведенных нами исследованиях, а также

данные других авторов, служат обоснованием включения в комплекс терапии больных коклюшем иммуномодулирующих препаратов [1, 10–12].

Вместе с тем в клинической практике существуют разногласия в оценке роли иммуномодуляторов в комплексной терапии при инфекционной патологии, что обусловлено недостаточной информированностью врачей о механизмах действия, свойствах, показаниях и противопоказаниях к назначению этой группы препаратов [13]. Если в зарубежной литературе, касающейся терапии респираторных инфекций, главным образом рекуррентных, осложняющихся бронхитами, пневмониями, наибольшее внимание уделяется иммуномодулирующим препаратам микробного происхождения, то в России рекомендации по лечению респираторных инфекций рассматривают несколько типов иммуномодуляторов [4, 5, 11, 14–21].

К приоритетным, согласно мнению клинических иммунологов, как представлено в статье Л.В. Лусс [13], в частности, относятся лекарственные средства, соответствующие основным требованиям, предъявляемым к ним: высокий профиль безопасности; возможность применения в любом возрасте; использование при различных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести болезни; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми) препаратами; возможность применения у пациентов с аллергическими заболеваниями. Таким является разработанный в России в конце XX века препарат Полиоксидоний (азоксимера бромид), обладающий не только иммуномодулирующим, но и выраженным антиоксидантным, антитоксическим, мембранопротекторным свойствами [13, 20, 22, 23]. Азоксимера бромид не содержит антигенов растительного или животного происхождения и поэтому может применяться у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом [21, 22].

Иммуномодулирующая активность этого препарата обусловлена прямым воздействием на факторы врожденного и опосредованного — адаптивного иммунитета. Азоксимера бромид стимулирует иммунную систему за счет воздействия на мононуклеары и нейтрофилы крови, повышает их бактерицидную активность, индуцирует H_2O_2 в фагоцитах, стимулирует созревание дендритных клеток, повышает экспрессию маркеров активации HLA-DR, CD80, CD83, CD86 и ICOSL на их мембране, улучшает процессинг антигенов [13, 20–22, 24]. Достоинство азоксимера бромид состоит в том, что он усиливает цитотоксическую активность NK-клеток, активирует синтез цитокинов (интерлейкинов IL-1 и IL-6, фактора альфа некроза опухоли) только при исходно пониженных уровнях их продукции, что исключает возможность

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Попова Ольга Петровна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; вед. науч. сотр. отдела иммунологии Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского
ORCID: 0000–0002–1772–5978

e-mail: doctorpopova@yandex.ru

Бляхер Мария Сергеевна — д.м.н., проф., рук. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Федорова Ирина Михайловна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Котелева Светлана Игоревна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Капустин Иван Всеволодович — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Скирда Татьяна Александровна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории коковых инфекций эпидемиологического отдела Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Бунин Сергей Валерьевич — зав. 3-м педиатрическим отделением Инфекционной клинической больницы №1

125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

гиперактивации иммунной системы [23]. Данные литературы свидетельствуют, что включение азоксимера бромида в комплекс терапии различных вирусно-бактериальных инфекций стимулирует также повышение концентрации иммуноглобулинов в крови, что делает его перспективным вакцинным адъювантом [12, 25, 26].

Все перечисленное служит прямым показанием к применению азоксимера бромида у больных коклюшем, клиническая картина которого развивается в основном под действием коклюшных токсинов, а терапия его, особенно при осложненном течении на фоне присоединения вирусных инфекций, требует активации NK-клеток и других эффекторов клеточного иммунитета [5, 6].

Цель исследования: клинико-иммунологическая оценка эффективности применения азоксимера бромида у больных коклюшем детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 50 детей от 6 мес до 14 лет, госпитализированных в специализированное отделение ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ. Базисную терапию, включающую антибиотики по показаниям, противокашлевые и седативные препараты, пробиотики, получали 25 больных (группа сравнения). В комплекс терапии 25 детей основной группы, согласно исследованию, одобренному локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (протокол № 48 от 29.03.19), наряду с базисной терапией, был включен иммуномодулирующий препарат азоксимера бромид. Раствор препарата (Полиоксидоний, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3 мг, флаконы) вводили внутримышечно курсом из 10 инъекций, в разовой дозе из расчета 0,15 мг/кг ежедневно в течение первых 3 дней, а затем через день.

Критерии включения пациентов в исследование:

- коклюш у больных мужского и женского пола в возрасте от 6 мес до 14 лет со среднетяжелой формой заболевания;
- коклюш как моноинфекция в среднетяжелой форме с развитием бронхолегочных осложнений;
- коклюш в среднетяжелой форме в сочетании с вирусными инфекциями различной этиологии с бронхолегочными осложнениями или без осложнений;
- информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения были:

- прием антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов до поступления в стационар;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- текущее обострение вирусной инфекции герпетической группы (цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1-го и 6-го типов) или присоединение кишечных инфекций вирусной этиологии (ротавирусной и норовирусной).

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту: детей до 1 года было 7 ($28 \pm 9,0\%$) и 6 ($24,0 \pm 8,5\%$), в возрасте 1–3 лет — 13 ($52 \pm 10,0\%$) и 13 ($52 \pm 10,0\%$), в возрасте 4–6 лет 3 ($12 \pm 6,5\%$) и 3 ($12 \pm 6,5\%$), в возрасте 7–14 лет — 2 ($8,0 \pm 5,4\%$) и 3 (12%) соответственно.

Клинико-иммунологическое обследование детей в динамике проводили при госпитализации и через 5–6 нед после выписки из стационара. Для верификации коклюша были применены метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологическая диагностика (ИФА) с использованием тест-системы Ridascreen /Bordetella pertussis (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. При этом использовали набор реагентов, разрешенных для применения в полуколичественном и количественном форматах. Пороговый уровень для антител класса IgM составлял 17 ед/мл, IgG — 18 ед/мл, IgA — 26 ед/мл. Исследования проводили в лаборатории эпидемиологии коклюшных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, а также в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ.

Этиологическую расшифровку сопутствующих респираторных вирусных инфекций осуществляли путем исследования слизи из носоглотки с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и ПЦР на базе лабораторий ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ. Нуклеиновые кислоты выделяли с использованием тест-системы «Рибо-преп» («Ампли-Сенс», Москва). Проведение амплификации с гибридационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени осуществляли с тест-системами Ампли Сенс-ОР-ВИ-FL. Иммунофенотипирование лимфоцитов проведено методом проточной цитометрии (цитометр CXP FC500 Beckman Coulter, реагенты Beckman Coulter) с целью определения основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В-, NK-клеток, Т-хелперов, цитолитических Т-клеток — ЦТЛ), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD8+CD69+, CD3+CD8+CD38+, CD3+CD8+HLADR+) и активированных NK-клеток (CD3-CD8+CD38+).

Для определения статистической значимости полученных результатов был использован *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Типичный симптомокомплекс заболевания у больных обеих наблюдаемых групп соответствовал течению среднетяжелой формы коклюша. Клинический диагноз был подтвержден методом ПЦР у $60 \pm 6,9\%$, ИФА — у $80 \pm 5,7\%$ детей.

Анализ вакцинального статуса показал, что в основной группе $84 \pm 7,3\%$ детей не были привиты против коклюша, $4,0 \pm 3,9\%$ вакцинированы,

12,0±6,5% привиты неполностью, а в группе сравнения — 63,8±9,6% не были вакцинированы, 13,1±6,7% вакцинированы, 23,1±8,4% привиты неполностью.

В обеих группах обращал внимание отягощенный преморбидный фон у значительного числа детей с частотой до 48,1±10,0% в основной и 46,5±10,0% в группе сравнения. В качестве определяющих его факторов чаще отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции в анамнезе, аллергические заболевания, поражения центральной нервной системы, единичными были анемия и инфекция мочевыводящих путей.

В основной группе лишь 1 (4,0±3,9%) ребенок переносил коклюш как моноинфекцию, а 24 (96,0±3,9%) переносили в сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями. У 11 (45,8±10,2%) детей этиология острой респираторной вирусной инфекции была расшифрована: у 2 (18,2±10,0%) выделен антиген аденовирусной, у 3 (27,3±13,4%) — респираторно-синцитиальной вирусной, у 1 (9,1±8,7%) — парагриппозной, у 3 (27,3±13,4%) — риновирусной инфекций, у 1 (9,1±8,7%) ребенка выявлена ассоциация метапневмо- и риновирусной, а у 1 (9,1±8,7%) — парагриппозной и микоплазменной инфекций.

В группе сравнения коклюш у большинства детей (23 ребенка, 92,0±5,4%) протекал также в ассоциации с острыми вирусными инфекциями, и лишь у 2 — как моноинфекция. При этом у 20 (87,0±7,0%) больных этиология острой респираторной вирусной инфекции не была расшифрована. У остальных 3 (14,3±7,3%) в единичных случаях в слизи из носоглотки были обнаружены аденовирус, вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус.

Сочетанное течение коклюша с вирусными инфекциями осложнялось развитием бронхита у 8 (32,0±9,3%), пневмонии — у 7 (28,0±9,0%) детей в основной группе, а в группе сравнения бронхиты наблюдались у 9 больных (36,0±9,6%), пневмонии — у 5 (20±8,0%). Следовательно, сравниваемые группы были репрезентативны по частоте развития бронхолегочных осложнений.

Наряду с этим сравниваемые группы были сопоставимы по срокам заболевания на момент госпитализации. Так, анализ показал, что большинство больных были госпитализированы на 4-й неделе болезни: 14 (56,0±9,9%) пациентов в основной и 16 (64,0±9,6%) — в группе сравнения. Сроки заболевания соответствовали 3-й неделе у 10 (40,0±9,8%) и 8 (32,0±9,3%) пациентов соответственно, а случаи госпитализации на 2-й неделе болезни были единичными. Преобладание поздних сроков госпитализации в сочетании с большой частотой развития бронхолегочных осложнений у (60,0±6,9%) больных в основной группе прежде всего послужило патогенетическим обоснованием для включения в комплекс терапии иммуномодулирующего препарата.

Азоксимера бромид был назначен больным основной группы в первые дни с момента поступления. Сравнительная оценка его эффективности проводилась на основании следующих клинических критериев: 1) исчезновение симптомов интоксикации (нормализация температуры тела, восстановление аппетита); 2) уменьшение явлений гипоксии; 3) изменение характера кашля с сокращением количества и длительности приступов; 4) улучшение самочувствия. Сопоставление результатов лечения в 2 группах детей показало эффективность азоксимера бромид по основным указанным параметрам сравнения (см. таблицу).

Лечебный эффект определялся прежде всего урежением числом приступов кашля и исчезновением на этом фоне явлений гипоксии, а также интоксикации, что особенно важно для больных с бронхолегочными осложнениями. Клинический анализ динамики кашля показал, что сокращение числа приступов к моменту выписки из стационара в 3–4 раза отмечалось у 82,4±7,6% детей основной группы против 60,0±4,1% в группе сравнения ($p<0,05$).

Существенным результатом включения в комплекс терапии азоксимера бромид было сокращение периода спазматического кашля. Так, если в основной группе он составлял 16,7±3,8 дня, то в контрольной — 27,2±4,0 дня ($p<0,05$). Проведенное в последующем катамнестическое клиническое наблюдение за больными показало, что на момент повторного

Таблица. Продолжительность клинических симптомов в сравниваемых группах

Table. Duration of clinical symptoms in the compared groups

Клинический симптом	Продолжительность симптомов, дни ($M\pm m$)		p
	основная группа	группа сравнения	
Явления гипоксии	3,3±0,2	6,8±1,3	<0,01
Симптомы интоксикации	3,1±0,4	5,5±0,6	<0,01
Число приступов 15–25	2,7±0,2	4,3±0,2	<0,001
Нарушение самочувствия	2,3 ±0,7	3,5±0,5	<0,05
Снижение аппетита	4,3±0,2	6,3±0,9	<0,05
Средняя длительность пребывания в стационаре	7,3±0,4	9,9±0,7	<0,01

обследования ни у одного ребенка в основной группе не наблюдался приступообразный кашель. Сохранялся редкий, чаще провоцируемый физическими или эмоциональными нагрузками, кашель. В то же время в группе сравнения у 9 ($36,0 \pm 9,6\%$) детей еще наблюдался приступообразный характер кашля.

Установлено, что азоксимера бромид оказывал положительное влияние на гематологические показатели. Характерные для коклюша лейкоцитоз с преимущественным увеличением процента лимфоцитов при обследовании в динамике к моменту выписки из стационара выявлены у 3 ($12,0 \pm 6,5\%$) больных основной группы, а у 6 ($24,0 \pm 8,5\%$) отмечался только лимфоцитоз. Сроки нормализации показателей в группе сравнения были более продолжительными: у 7 ($28 \pm 9,0\%$) еще сохранялся умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом, а у 5 ($20,0 \pm 8,0\%$) — только лимфоцитоз.

Клинико-иммунологическое катamnестическое обследование в сравниваемых группах проводилось через 5–6 нед после первичного исследования. Характер иммунологических показателей находился в зависимости от особенностей течения коклюша. Нами проведена оценка параметров клеточного звена иммунного ответа отдельно в группах детей с неосложненным и осложненным течением коклюша. При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов среди детей, у которых коклюш осложнялся пневмонией, установлено, что число больных со сниженным процентом Т-хелперов ($CD3+CD4+$) среди лимфоцитов крови составляло $42,9 \pm 9,0\%$. После лечения число таких детей уменьшилось до $28,6 \pm 4,8\%$, а у $71,4 \pm 9,0\%$ этот показатель был в норме. В то же время в контрольной группе у $40,0 \pm 3,4\%$ больных этот показатель был снижен и при обследовании в динамике ($p < 0,05$). Среди больных коклюшем, осложненным бронхитом, при обследовании в динамике снижение количества Т-хелперов сохранялось также чаще в контрольной группе — у $33,3 \pm 9,4\%$ против $25,0 \pm 8,7\%$ в основной группе. При обследовании детей с неосложненным течением в динамике в основной группе число пациентов со сниженным процентом $CD3+CD4+$ клеток уменьшился с $55,5 \pm 9,9$ до $24,5 \pm 8,6\%$, а в контрольной — с $60,0 \pm 9,8$ до $37,5 \pm 9,7\%$.

При анализе баланса между Т-хелперами и цитолитическими Т-лимфоцитами на основе отношения $CD4+/CD8+$ установлено, что в основной группе больных коклюшем, осложненным пневмонией, число детей с низкими значениями этого отношения (от 1,06 до 1,55) уменьшилось с $57,1 \pm 9,9$ до $14,3 \pm 7,0\%$. Таким образом, у $85,7 \pm 7,0\%$ пациентов основной группы этот параметр после лечения приходил в соответствие возрастным нормам. В контрольной группе нормализация отношения $CD4+/CD8+$ при обследовании в динамике отмечалась у $40,0 \pm 9,8\%$ детей ($p < 0,001$). При осложнении коклюша бронхитом в основной группе нормализация $CD4+/CD8+$ после лечения отмечалась у $62,5 \pm 9,7\%$, а в контрольной —

у $44,4 \pm 9,9\%$. При неосложненном течении коклюша эта тенденция наблюдалась у $77,8 \pm 8,3\%$ больных в основной и у $40,0 \pm 9,8\%$ в контрольной группе ($p < 0,01$).

Особый интерес заслуживал анализ содержания НК-клеток ($CD3-CD16+ CD56+$), которое было низким до начала терапии азоксимера бромидом у всех больных с пневмонией, но возвращалось в пределы возрастных норм после лечения у $85,7 \pm 7,0\%$ детей. В контрольной группе исходно показатели были аналогичными, но их нормализация после лечения произошла у меньшего ($60,0 \pm 9,8\%$) числа детей. В случае развития бронхита низкий процент НК-клеток в основной группе наблюдался у $62,5 \pm 9,7\%$ больных, а затем нормализовался в динамике у всех детей. В контрольной группе при этом варианте течения коклюша даже через 1–1,5 мес после лечения у $55,6 \pm 9,9\%$ больных содержание НК-клеток оставалось низким. При неосложненном течении коклюша содержание НК-клеток при обследовании в катamnестическом обследовании соответствовало норме у всех детей основной группы, а в контрольной у $50,0 \pm 10,0\%$ детей этот показатель еще был снижен.

Низкое содержание НК-лимфоцитов, обнаруженное при первом обследовании в крови больных как основной, так и контрольной группы, не компенсировалось их высокой функциональной активностью. Количество НК-клеток, экспрессирующих маркер активации $CD38+$, не превышало норму, составляя в среднем $1,9 \pm 0,3\%$ в основной и $3,9 \pm 1,7\%$ в контрольной группах, несмотря на присоединение вирусной инфекции.

Содержание В-клеток ($CD19+$) у больных при первом обследовании было повышено во всех сравниваемых группах без статистически значимых различий, что характерно для этого иммунофенотипа лимфоцитов у больных коклюшем при обследовании на 3–4-й неделе заболевания. При катamnестическом обследовании в динамике число таких больных уменьшалось, причем средний процент клеток $CD19+$ в крови в основной группе снижался с $30,6 \pm 1,6$ до $23,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$), а в контрольной почти не менялся ($28,2 \pm 1,8\%$ исходно и $24,0 \pm 1,2\%$ после лечения). В то же время снижение содержания В-лимфоцитов в периоде реконвалесценции в основной группе не отражалось на активности антителообразования у больных. При включении в комплекс терапии азоксимера бромида выработка специфических антител к коклюшному микробу происходила несколько активнее, чем в контрольной группе. Сравнение уровней IgA , IgG , IgM антител к антигенам *Bordetella pertussis* показало, что в основной группе больных (со всеми вариантами течения коклюша, но ранее непривитых) повышение уровня антител в 4 раза и более через 1–1,5 мес отмечалось у $64 \pm 9,6\%$ больных. В контрольной группе при обследовании в динамике в эти же сроки удельный число

таких детей был меньше, составляя $39,5 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Так, средний уровень IgG-антител у непривитых детей в основной группе возрастал с $28,0 \pm 9,2$ до $113,2 \pm 18,2$ ед/мл, а в контрольной — с $74,0 \pm 17,5$ до $130,4 \pm 26,6$ ед/мл.

Приведенные результаты исследования согласуются с экспериментально и клинически подтвержденными представлениями о механизмах иммуномодулирующего действия азоксимера бромид. Применение препарата у больных коклюшем сопровождается нормализацией в крови исходно сниженного количества NK-клеток у значительного числа больных. Кроме того, обращает особое внимание, что включение азоксимера бромид в комплекс терапии способствовало повышению антителообразования против токсинов *B. pertussis* на фоне одновременного снижения процента В-лимфоцитов, что можно рассматривать как иммунорегуляцию, предохраняющую иммунную систему от чрезмерного неадекватного истощения.

Заключение

Таким образом, включение азоксимера бромид в комплекс терапии больных коклюшем способствует уменьшению и сокращению основных клинических проявлений заболевания. Нормализация иммунологических параметров в субпопуляционном составе лимфоцитов у больных, получавших азоксимера бромид, характеризуется тем, что в балансе между Т-хелперами и цитотоксическими Т-клетками с большей частотой происходил сдвиг к преобладанию Т-хелперов, а повышенная до лечения численность В-клеток сменяется увеличением количества NK-клеток при сохранении высокой функциональной активности В-лимфоцитов (высокой продукции антител против *B. pertussis*). Следовательно, применение иммуномодулирующих препаратов при лечении коклюша у детей, особенно с бронхолегочными осложнениями, можно рассматривать как важный альтернативный способ оптимизации терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева Л.М., Калисникова Е.Л. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. Журнал инфектологии 2019; 11(2): 88–96. [Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyayeva L.M., Kalisnikova E.L. Clinical and epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylaxis. Zhurnal infektologii 2019; 11(2): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072–6732–2019–11–2–88–96
2. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Макарова А.В. Течение коклюша в современных условиях. Лечение и профилактика 2018; 8(4): 31–35. [Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Makarova A.V. Pertussis course in modern conditions Lechenie i profilaktika 2018; 8(4): 31–35. (in Russ.)]
3. Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений. Журнал инфектологии 2018; 10(4): 14–23. [Mikheeva I.V., Saltykova T.S., Mikheeva M.A. Expediency and prospects of pertussis vaccine prevention without age restrictions. Zhurnal infektologii 2018; 10(4): 14–23. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072–6732–2018–10–4–14–23
4. Алексеева И.А., Перелыгина О.В., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Колышкина Е.Д., Тутукова В.И. Эпидемиологический процесс коклюша в Российской Федерации. Медицинский альманах 2019; 60 (3–4): 24–32. [Alekseeva I.A., Pereyigina O.V., Nikituk N.F., Obuchov Yu.I., Gavrilova N.A., Kolyshkina E.D., Tutukova V.I. Incidence of whooping cough in Russia, its causes and way to reduce. Meditsinskii Almanakh (in Russ.) 2019; 60 (3–4): 24–32. DOI: 10.21145/2499–9954–2019–3–24–32
5. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Бляхер М.С., Скурда Т.А. Коклюш у детей Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 64. [Popova O.P., Mazankova L.N., Blyakher M.S., Skirda T.A. Pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; 64. (in Russ.)]
6. Бабаченко И.В., Харит С.М., Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Коклюш у детей. М.: Комментарий. 2014; 176. [Babachenko I.V., Kharit S.M., Tseneva G.Ya., Kurova N.N. Whooping cough in children. Moscow: Kommentarii. 2014; 176. (in Russ.)]
7. Хохлова Е.Н., Проняева Т.В., Гришакова Т.В. Современное течение коклюша у детей. Детские инфекции. 2018; 17(спецвыпуск): 100–101. [Khokhlova E.N., Pronyaeva T.V., Grishakova T.V. The current course of whooping cough in children. Detskie Infektsii 2018; 17 (Special issue): 100–101. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2020–19–1–21–25
8. Ayala V.I., Teijaro J.R., Farber D.L., Dorsey S.G., Carbonetti N.H. Bordetella pertussis infection exacerbates influenza virus infection through pertussis toxin-mediated suppression of innate immunity. PLoS One 2011; 6(4): e19016. DOI: 10.1371/journal.pone.0019016
9. Jiang W., Wu M., Chen S., Li A., Wang K., Wang Y. et al. Virus coinfection is a predictor of radiologically confirmed pneumonia in children with Bordetella pertussis infection. Infect Dis Ther 2021; 10(1): 335–346. DOI: 10.1007/s40121–020–00376–5
10. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (3): 84–90. [Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Kotyleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in pertussis in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65(3): 84–90. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–84–90. (in Russ.)]
11. Караулов А.В., Калюзин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевтический архив 2013; 85(11): 100–108. [Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2013; 85(11): 100–108. (in Russ.)]
12. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунотерапия комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинский совет 2015; 16: 68–73. [Mavzyutova G.A., Mukhamadiyeva L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.K., Tyurina E.B. Rational immunotherapy in combination treatment of common-acquired pneumonia. Meditsinskii Sovet 2013; 16: 68–73. (in Russ.)]
13. Лусс Л.В. Современные взгляды на иммуномодулирующую терапию при респираторных инфекциях у взрослых и детей: преимущества азоксимера бромид. Эффек-

- тивная фармакотерапия. Аллергология и иммунология 2015; 48(2–3): 24–32. [Luss L.V. Modern insight on immunomodulatory therapy during respiratory infections in adults and children: benefits of Polyoxidonium. Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya 2015; 48(2–3): 24–32. (in Russ.)]
14. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
 15. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(3): 198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433
 16. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S., Ratajak K., Butron J.L.M. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clin Otolaryngol* 2019; 44(4): 502–510. DOI: 10.1111/coa.13335
 17. Cardinale F., Lombardi E., Rossi O., Bagnasco D., Bellocchi A., Menzella F. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14(10): 1019–1026. DOI: 10.1080/17476348.2020.1793673
 18. Zhang W., Huang J., Liu H., Wen X., Zheng Q., Li L. Whether immunostimulants are effective in susceptible children suffering from recurrent respiratory tract infections: a modeling analysis based on literature aggregate data *J Clin Pharmacol* 2021; 18. DOI: 10.1002/jcph.1969. Online ahead of print
 19. Jurkiewicz D., Zielenk-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol* 2018; 72(5): 1–8. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7216
 20. Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Вопросы лечения инфекций верхних дыхательных путей: новые подходы. Педиатрия. Consilium Medicum 2019; 1: 52–56. [Glushkova E.F., Surovenko T.N. Treatment issues of upper respiratory tract infections: new approaches. *Pediatr. Consilium Medicum* 2019; 1: 52–56. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190193 (in Russ.)]
 21. Учайкин В.Ф. К вопросу о расширении показаний применения иммуномодулирующего препарата в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Детские инфекции* 2017; 16(3): 54–58. [Uchaikin V.F. On the issue of expanding the indications of the use of an immunomodulating drug in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in young children. *Detsk. Infektsii* 2017; 16 (3): 54–58. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2017–16–3–54–58
 22. Булгакова В.А. Практика клинического применения азоксимеда бромид (Азоксимера бромид) для терапии и профилактики респираторных инфекций. *Российский аллергологический журнал* 2014; 3: 73–81. [Bulgakova V.A. The practice of clinical use of azoximer bromide for therapy and prevention of respiratory infections. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal* 2014; 3: 73–81. (in Russ.)]
 23. Лусс Л.В., Мартынов-Радущинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет* 2013; 11: 78–81. [Luss L.V., Martynov-Radushinskiy A.A. Role and place of immunomodulation therapy in the treatment of infectious inflammatory diseases in combination with secondary immune deficiency. *Meditinskii Sovet* 2013; 11: 78–81. (in Russ.)]
 24. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Dang-Nghiem V., Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E. et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Front Immunol* 2019; 10: 2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693
 25. Powell B.S., Andrianov A.K., Fusco P.C. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes. *Clin Exp Vaccine Res* 2015; 4(1): 23–45. DOI: 10.7774/cevr.2015.4.1.23
 26. Talayev V., Zaichenko I., Svetlova M., Matveichev A., Babaykina O., Voronina E., Mironov A. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity. *Vaccine* 2020; 38(42): 6645–6655. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.053

Поступила: 22.11.21

Received on: 2022.11.21

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.

Синергический подход к оценке эффективности глицерофосфата кальция и хлорида магния в профилактике кариеса зубов у подростков с соматическими заболеваниями

М.В. Федотова¹, Д.В. Иншаков², С.Ю. Бывальцева¹, Т.К. Шкавро¹, В.М. Галченко¹,
Л.Р. Колесникова¹, Ю.А. Евдокимова³

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иркутск, Россия;

²АО «Иркутский Научно-исследовательский институт химического машиностроения», Иркутск, Россия;

³ОГБУЗ «Городская детская поликлиника №5», Иркутск, Россия

Synergetic approach to evaluating the effectiveness of calcium glycerophosphate and magnesium chloride in the prevention of dental caries in adolescents with somatic diseases

M.V. Fedotova¹, D.V. Inshakov², S.Yu. Byvaltzeva¹, T.K. Shkavro¹, V.M. Galchenko¹,
L.R. Kolesnikova¹, Yu.A. Evdokimova³

¹Irkutsk state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk Scientific Research Institute of Chemical Engineering, Irkutsk, Russia;

³City children's polyclinic N5, Irkutsk, Russia

Подростки с соматическими заболеваниями находятся в группе риска в связи с более активным прогрессированием кариозного процесса. В статье представлен анализ клинического применения в качестве профилактической терапии кальций-глицерофосфатного геля для реминерализации эмали постоянных зубов у детей в возрасте 10–12 лет, страдающих соматическим заболеванием. Полученные данные свидетельствуют, что минеральная плотность эмали увеличивается через 14 дней на 60%, а еще через 2 нед снижается на 40%. Таким образом, в среднем минеральная плотность эмали увеличилась на 16% от первоначальных значений. Предложена оптимальная схема использования кальций-глицерофосфатного геля, не требующая постоянного контроля со стороны врача. Данная схема предполагает проведение процедуры в домашних условиях, что исключает психологическую тревогу и напряженность пациента, которые наблюдаются во время стоматологического приема.

Ключевые слова: подростки, кариес зубов, артериальная гипертензия, минерализация эмали зубов.

Для цитирования: Федотова М.В., Иншаков Д.В., Бывальцева С.Ю., Шкавро Т.К., Галченко В.М., Колесникова Л.Р., Евдокимова Ю.А. Синергический подход к оценке эффективности глицерофосфата кальция и хлорида магния в профилактике кариеса зубов у подростков с соматическими заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 139–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-139-144

Adolescents with somatic diseases are at risk due to more active progression of the carious process. The article analyzes the clinical use of calcium-glycerophosphate gel for remineralization of permanent teeth enamel as a preventive therapy in children aged 10–12 years on the background of somatic disease. The presented data indicate that the mineral density of enamel increases by 60% after 14 days, and decreases by 40% after two more weeks. Thus, on average, the mineral density of enamel increased by 16% from the original values. The optimal scheme of using calcium-glycerophosphate gel, which does not require constant monitoring by a doctor, is proposed. This scheme involves performing the procedure at home, which eliminates the psychological anxiety and tension of the patient that occur during the dental appointment.

Key words: teens, tooth caries, arterial hypertension, tooth enamel mineralization.

For citation: Fedotova M.V., Inshakov D.V., Byvaltzeva S.Yu., Shkavro T.K., Galchenko V.M., Kolesnikova L.R., Evdokimova Yu.A. Synergetic approach to evaluating the effectiveness of calcium glycerophosphate and magnesium chloride in the prevention of dental caries in adolescents with somatic diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 139–144 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-139-144

Вопросы совершенствования стоматологической помощи детям с множественным кариесом невозможно решить без изучения обмена кальция

в организме ребенка, без поиска новых эффективных местных и общих лекарственных средств, улучшающих его [1]. До последнего времени в медицине

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Федотова Марина Викторовна — к.м.н., асс. кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4667-1496
e-mail: mvf78@mail.ru

Бывальцева Светлана Юрьевна — к.м.н., доц. кафедры терапевтической стоматологии, декан стоматологического факультета Иркутского государственного медицинского университета

Шкавро Татьяна Константиновна — к.м.н., доц., зав. кафедрой стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета

Галченко Валентина Михайловна — к.м.н., асс. кафедры терапевтической стоматологии Иркутского государственного медицинского университета

Колесникова Лариса Романовна — к.м.н., асс. кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2161-6034

660022 Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Иншаков Дмитрий Викторович — к.физ.-мат.н., вед. инженер-конструктор, вед. научн. сотр. Иркутского Научно-исследовательского института химического машиностроения,

e-mail: idv06@rambler.ru

664074 Иркутск, ул. Академика Курчатова, д. 3

Евдокимова Юлия Анатольевна — врач-педиатр Городской детской поликлиники №5

664039 Иркутск, ул. Шмидта, д. 20

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(1)

доминировало представление о стоматологических заболеваниях как о локальных патологических процессах и соответственно преобладали методы их локальной терапии или хирургии. Однако результаты проведенных в последних годы исследований качественно изменили существующие взгляды, и в настоящее время прослеживается развитие иной концепции, согласно которой стало очевидным взаимовлияние соматической и стоматологической патологии. Высокая распространенность и постоянный рост основных стоматологических заболеваний среди детей и подростков вызывают постоянный интерес к этой проблеме.

Кариес зубов до сих пор остается одним из самых распространенных заболеваний у детей дошкольного и школьного возраста в России [2]. Это заболевание, возникновение которого обоснованно связывают с действием на эмаль зуба микрофлоры, главным образом стрептококковой, и употреблением пищи, богатой углеводами [3, 4].

Кроме местных факторов, следует учитывать общее состояние организма ребенка. Соматическое заболевание, в частности артериальная гипертензия, сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики, что приводит к стоматологическим заболеваниям и изменяет устойчивость эмали к воздействию кариесогенных факторов. В гидроксиапатитах, определяющих структуру эмали зуба, содержание ее основных компонентов — кальция и фосфора — изменчиво. Молярное соотношение Ca/P колеблется от 1,30 до 2,00. Считается, что чем выше это соотношение, тем в большей степени гидроксиапатит эмали зуба способен противостоять действию кислот [5]. Кроме основного минерального компонента гидроксиапатита (75%), в эмали зуба содержатся карбонатапатит (19%), хлорапатит (4,4%), фторапатит (0,66%) [6].

Растворимость эмали зависит от степени ее минерализации [7]. Процесс реминерализации состоит в насыщении эмали минеральными компонентами благодаря ее проницаемости и способности к восстановлению или изменению состава с усилением резистентности [8].

Патогенетические факторы, предопределяющие устойчивость либо подверженность кариесу зубов, условно могут быть разделены на 2 группы. Первая группа факторов связана с особенностями физико-химической структуры эмали зубов, ее устойчивостью к кариесогенным микроорганизмам, кислотам и другим патогенным воздействиям. Другая группа связана с уровнем неспецифической резистентности организма, состоянием местного иммунитета и воздействиями, оказывающими на них влияние [9].

Установлено свойство твердых тканей зубов постоянно обновляться. Показана возможность обновления поверхностного слоя эмали, изменения структуры и свойств которого предопределяют устойчивость зубов к кариесу. Опыт показывает, что не существует возрастной границы, после которой эмаль зуба не реагирует на действие разноплановых агентов, изменяющих химический состав, свойства и устойчивость зубов к кариесу [10].

В настоящее время имеется большой выбор средств, оказывающих местное реминерализующее действие на эмаль зуба, но не все производители предоставляют объективные рекомендации по их применению в конкретных возрастных группах. Проводимые исследования касаются в основном пациентов детского возраста [10]. Поскольку в течение первых 6–12 мес после прорезывания зуба отмечается более выраженная способность эмали накапливать ионы кальция и фосфата, то в этот период требуется создание оптимальных условий для ее минерализации [7, 11].

Цель исследования: оценка эффективности применения кальций-глицерофосфатного геля R.O.C.S. Medical Minerals для реминерализации эмали постоянных зубов в возрастной группе детей 10–12 лет с соматическим заболеванием и предложение оптимальной схемы использования данного средства.

Характеристика детей и методы исследования

Обследован 21 подросток в возрасте 10–12 лет со сменным прикусом. Дети находились на лечении в педиатрическом отделении клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека с диагнозом: артериальная гипертензия. Критерием включения в настоящее исследование было наличие у ребенка уровня артериального давления выше 95-го перцентиля при оценке по существующим таблицам для данного возраста, пола и длины тела, воспроизводимое при повторных измерениях и верифицированное при последующем суточном мониторингировании уровня артериального давления. Дополнительное обследование включало клиничко-anamnestическое исследование, электрокардиографию (Fukuda Denshi Cardiograph FX-3010), эхокардиографию (Megason, Италия), микроскопию мочевого осадка, исследование уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, ультразвуковую доплерографию почечных артерий, по показаниям магнитно-резонансную томографию надпочечников и гипофиза. Пациентам с повышенным артериальным давлением в обязательном порядке проводили дифференциально-диагностический поиск для выявления симптоматической артериальной гипертензии, позволяющий исключить патологические изменения различных органов и систем, которые могут

обусловить повышение артериального давления: болезни почек, патологию почечных сосудов, болезни, связанные с нарушением функции коркового и мозгового слоев надпочечников, другие эндокринные нарушения.

Клиническое стоматологическое обследование каждого подростка осуществляли по общепринятой методике, оно включало опрос, внешний осмотр, осмотр полости рта. Проводили запись зубной формулы и определение индекса интенсивности кариеса (КПУ + кп (кариес, пломба, удаленный зуб + кариес, пломба), КПУ). Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали индекс гигиены по Федорову–Володкиной в модификации Пахомова, учитывающий площадь зубного налета на вестибулярной поверхности зубов 1,6, 1,1, 2,1, 2,6, 3,6, 3,3, 3,2, 3,1, 4,1, 4,2, 4,3, 4,6. Окрашивание выполняли раствором Шиллера–Писарева. Оценка гигиенического состояния полости рта характеризовалась с помощью полученных результатов: 1,1–1,5 — «хорошо»; 1,6–2,0 — «удовлетворительно»; 2,1–2,5 — «неудовлетворительно»; 2,6–3,4 — «плохо»; 3,5–5,0 — «очень плохо».

Нами был разработан комплекс профилактических мероприятий. Перед их назначением всем пациентам была проведена профессиональная гигиена полости рта. Кроме того, дети были обучены индивидуальному стандартному методу чистки зубов. Профилактическими препаратами, которые использовались ежедневно в течение 30 дней, были следующие:

- зубная паста R.O.C.S. Biocomplex — двухразовая чистка зубов;
- гель R.O.C.S. Medical Minerals — две аппликации в день (утром и вечером) в течение 15 мин [2].

Плотность эмали зуба изучали с помощью рентгеноморфометрии. Снимок выполняли во фронтальном участке верхней челюсти в области центральных и боковых зубов перед процедурой минерализации, через 2 и 4 нед. Матричный чувствительный элемент аппарата позволяет получать двумерное изображение, имитирующее пленочный негативный рентгеновский снимок на мониторе компьютера. Минеральная плотность эмали определялась по градуировочным графикам.

Градуировочные графики строили для каждой рентгенограммы с использованием сферических эталонных ослабителей. Сферические ослабители на медной основе в количестве 5 штук диаметром 3 мм каждый имели разную эквивалентную толщину по металлу. В пересчете на плотность гидроксиапатита кальция их ослабляющая способность была эквивалентна 0,5, 0,95, 1,55, 2,1 и 2,6 г/см². Эталонные ослабители сферической формы обеспечивают независимость калибровочной степени ослабления от угла падения луча рентгеновского излучения. По сравнению с плоскими ступенчатыми ослабителями повышается точность, поскольку не требуется

соблюдения перпендикулярности эталона к рентгеновскому лучу в ротовой полости. Оптическая плотность изображения на рентгенограмме лежит в диапазоне от 0 до 255 условных единиц. Диапазон связан с разрядностью оцифровывания, равной 8 ($2^8=256$). Погрешность измерения оптической плотности оцифрованного изображения обусловлена шумами системы регистрации визиографа и носит случайный характер.

По результатам большого количества измерений оптической плотности пикселей рентгеновского изображения ступеней эталона определяли параметры распределения относительного количества пикселей по значению плотности (более 150 для каждой ступени). Случайный характер разброса значений близок к нормальному распределению с теми же значениями математического ожидания и дисперсии (рис. 1).

Стандартную неопределенность вычисляли по типу А путем статистического анализа результатов многократных измерений. Стандартная неопределенность во всем диапазоне плотностей имеет значение 2. Расширенная неопределенность значения оптической плотности для доверительной вероятности $p=0,95$ и коэффициенте охвата $k=2$ составила 4.

Для построения градуировочных графиков и дальнейшей оценки погрешностей определения минеральной плотности тканей зуба использовали среднее по выборке значение оптической плотности и расширенную неопределенность. Относительную неопределенность оценки минеральной плотности определяли с помощью уравнения аппроксимации для градуировочного графика, она составила $\pm 5\%$ во всем диапазоне оптических плотностей. Пример графика показан на рис. 2.

Результаты и обсуждение

Основные стоматологические заболевания, такие как кариес зубов и заболевания пародонта, наиболее часто встречаются в различных возрастных группах. Существующий ряд теорий этиологии и патогенеза этих заболеваний позволяют рассматривать их как локальную патологию. Вместе с тем исследования, выполненные в последние годы, дают основание предположить участие системных сосудистых факторов в возникновении и развитии механизмов поражения тканей зуба и пародонта. Результативность профилактических мероприятий будет тем выше, чем раньше от начала клинических проявлений заболевания они будут начаты. Возможность прогнозирования кариеса зубов основывается на регистрации тех изменений, с которыми связывают предрасположенность к этому заболеванию твердых тканей зубов или организма в целом [3].

Подростковый возраст характеризуется активными процессами в организме. Поскольку прорезывание и созревание эмали зубов происходит в этот

период, то использование местных средств реминерализирующей терапии наиболее актуально в данном возрасте. В таблице представлены результаты измерений минеральной плотности эмали до использования геля R.O.C.S. Medical Minerals через 2 и 4 нед после его применения. Представленные табличные данные свидетельствуют, что минеральная плотность увеличилась через 14 дней на 60%, а еще через 2 нед снизилась

на 40%. Таким образом, в среднем минеральная плотность увеличилась на 16% от первоначальной (рис. 3).

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что при выборе средств местной реминерализирующей терапии с учетом кратности их применения и индивидуальных сроков прорезывания зубов постоянного прикуса можно повысить уровень резистентности эмали к кариесу

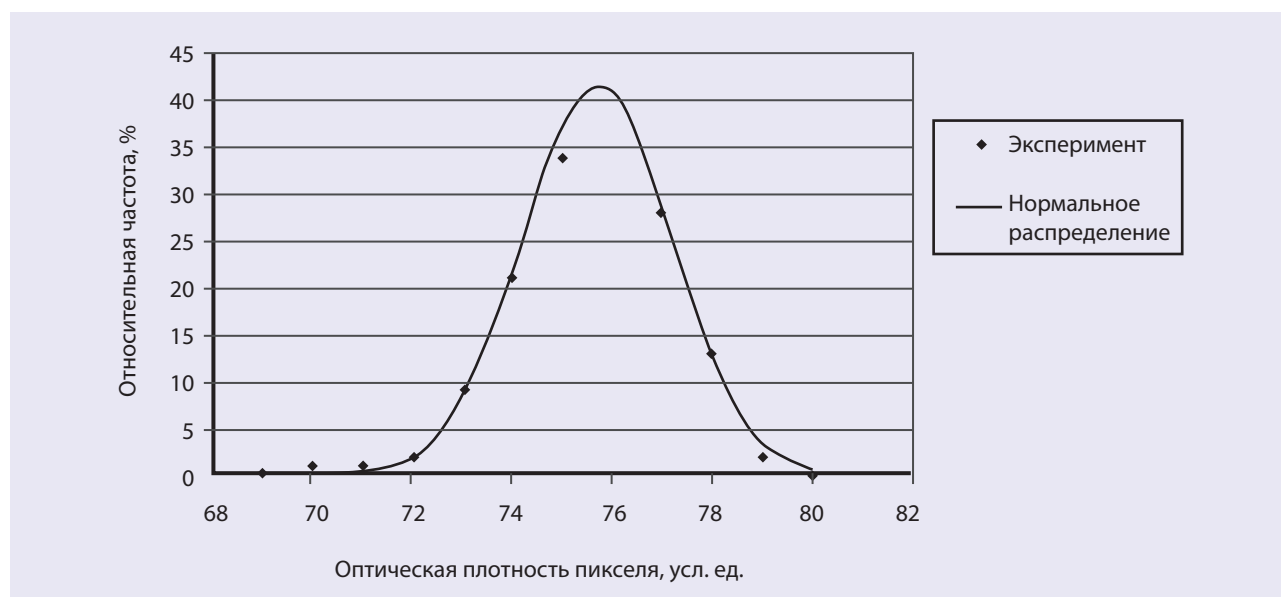


Рис. 1. Плотность распределения пикселей по значениям оптической плотности для одной ступени. Для сравнения показана гауссова кривая нормального распределения.

Fig. 1. The density distribution of pixels according to the values of optical density for one-step. For comparison, the Gaussian curve of the normal distribution is shown.

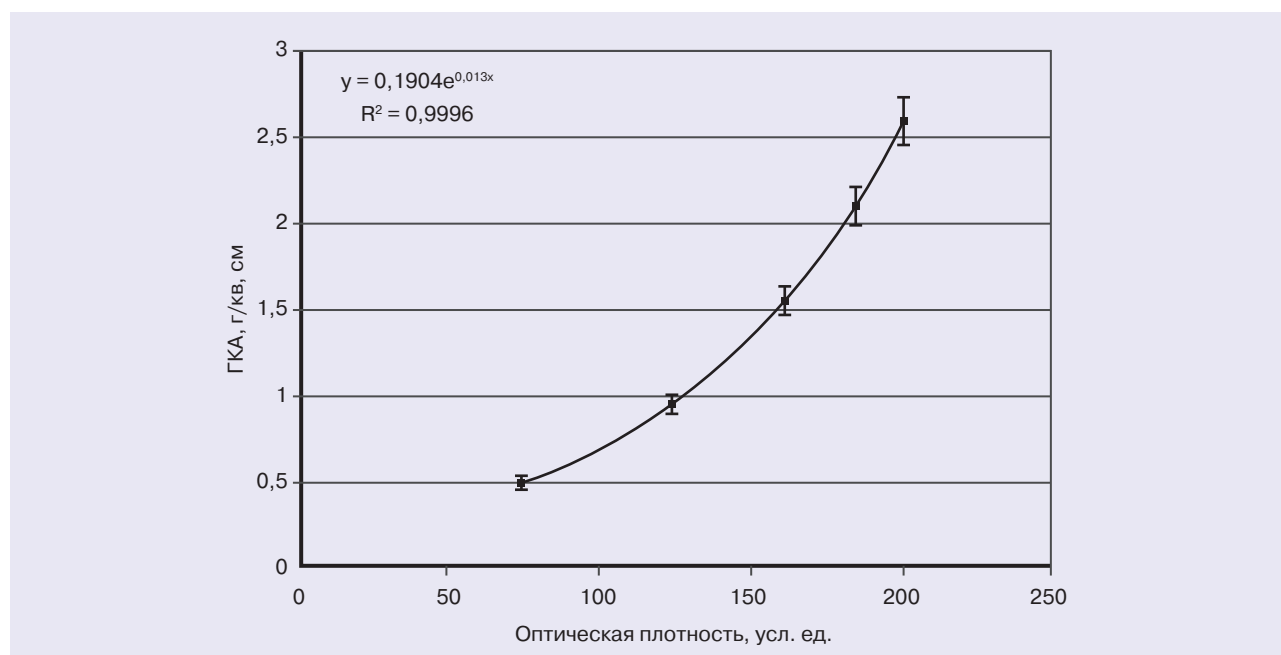


Рис. 2. Пример градуировочного графика. Представлены экспериментальные результаты (точки) — кривая аппроксимации (вверху — уравнение аппроксимации, коэффициент корреляции) и оценка неопределенности для значения минерализации.

Fig. 2. Example of calibration graph. Experimental results (points) — critical approximation (top — approximation equation, correlation coefficient) and uncertainty estimate for mineralization value are presented.

Таблица. Результаты измерений минеральной плотности эмали зубов до и после использования геля R.O.C.S. Medical Minerals через 2 и 4 нед, г/см²

Table. Results of mineral density measurements before tooth enamel mineralization and after use of R.O.C.S. Medical Minerals gel after 2 and 4 weeks

Шифр пациента	Стадия			Коэффициент	
	I	II	III	рост	спад
1	0,72	1,12	0,91	1,555556	1,230769
2	0,77	1,15	0,88	1,493506	1,306818
3	1,03	1,31	1,02	1,271845	1,284314
4	0,75	1,08	0,72	1,44	1,5
5	0,97	1,25	1,17	1,28866	1,068376
6	0,8	1,59	0,97	1,9875	1,639175
7	0,63	1,58	0,76	2,507937	2,078947
8	0,76	1,5	0,95	1,973684	1,578947
9	0,85	1,25	0,87	1,470588	1,436782
10	0,68	1,11	0,89	1,632353	1,247191
11	0,82	1,35	0,89	1,646341	1,516854

Шифр пациента	Стадия			Коэффициент	
	I	II	III	рост	спад
12	0,79	1,0	0,85	1,265823	1,176471
13	0,65	0,88	0,77	1,353846	1,142857
14	0,8	0,95	0,87	1,1875	1,091954
15	1,05	1,25	1,1	1,190476	1,136364
16	0,62	1,6	0,92	2,580645	1,73913
17	0,8	1,5	0,96	1,875	1,5625
18	0,71	1,3	0,78	1,830986	1,666667
19	0,58	1,16	0,67	2,0	1,731343
20	0,72	1,02	0,79	1,416667	1,291139
21	0,88	1,14	1,11	1,295455	1,027027
Средние коэффициенты				1,631637	1,402554

и тем самым улучшить стоматологическое здоровье пациента путем снижения уровня прироста кариеса и его осложнений на фоне соматических заболеваний. Принимая во внимание, что минеральная плотность увеличивается в первые 2 нед применения геля R.O.C.S. Medical Minerals, а затем снижается, мы рекомендуем схему чередования: 2 нед использования, 1 мес — перерыв. Предложенная схема не требует постоянного контроля врача и не вводит пациента (подростка) в зависимость от данной процедуры. Немаловажное значение имеет то,

что процедура проводится в домашних условиях, а это исключает психологическую тревогу и напряженность пациента, которые наблюдаются во время стоматологического приема.

Подростки с артериальной гипертензией составляют 3-ю диспансерную группу, поэтому следует обращать внимание на мероприятия, снижающих риск развития стоматологических заболеваний. Педиатрам при проведении осмотров необходимо рекомендовать посещение стоматолога с целью индивидуального подбора основных и дополни-

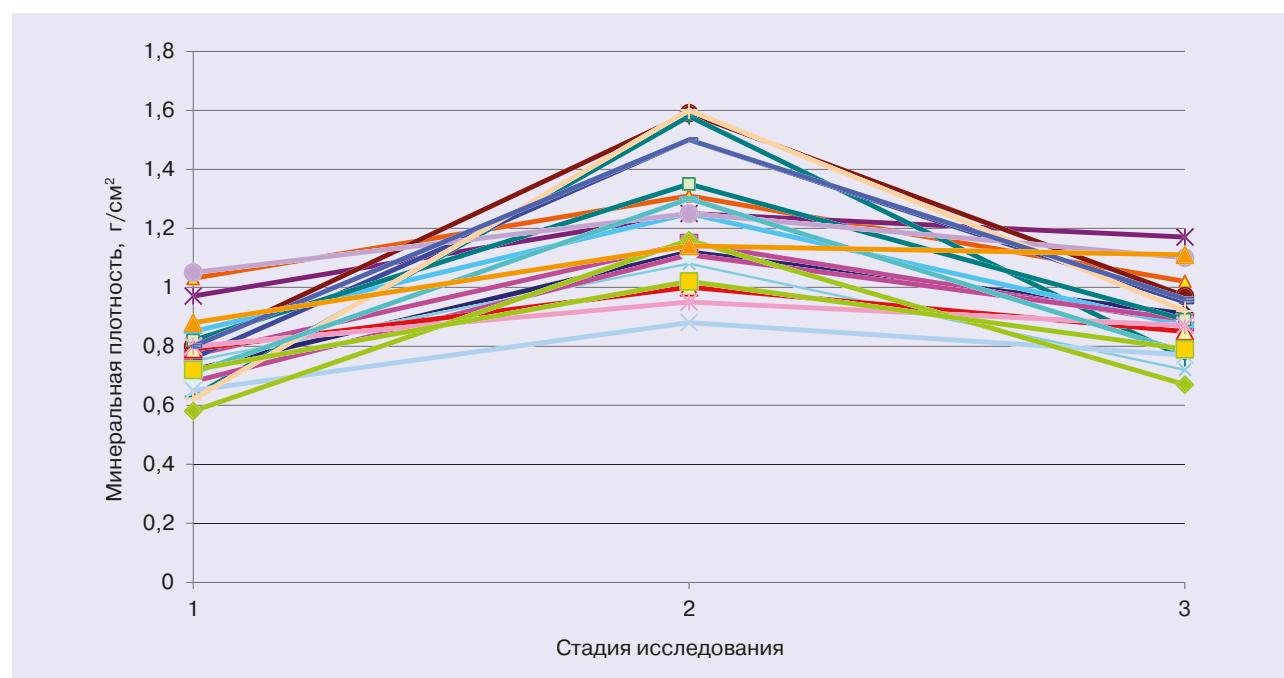


Рис. 3. Результаты измерений минеральной плотности до использования геля R.O.C.S. Medical Minerals, через 2 и 4 нед после.
Fig. 3. Results of mineral density measurements before the use of R.O.C.S. Medical Minerals gel, 2 and 4 weeks after.

тельных средств гигиены за полостью рта, обучения чистке зубов, проведения контролируемой чистки зубов, а также первичной и вторичной профилактики основных стоматологических заболеваний.

Заключение

В настоящее время представлен широкий ассортимент средств по гигиеническому уходу за полостью рта. Рекомендуемые нами средства подобраны с учетом процессов созревания и формирования тканей в подростковом возрасте. Потребность в минералах у подростков значительно выше, чем у взрослых. Это объясняется особенностями растущего организма — напряжением обменных процессов, быстрым ростом

и развитием. Гель R.O.C.S. Medical Minerals служит источником легкоусвояемых соединений кальция, фосфора и магния, обладает адгезивными свойствами, позволяющими продлить время экспозиции активных компонентов. Введенный в его состав ксилит повышает реминерализующий потенциал и подавляет активность кариесогенных микроорганизмов. Поэтому педиатры могут рекомендовать данный препарат подросткам с соматической патологией. В будущем необходима разработка системы профилактических действий, которая должна строиться на основании междисциплинарного подхода с активным участием врачей-специалистов стоматологического и педиатрического профиля.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Саран Л.Р., Федоров К.П. Эффективность применения кальций-фосфатного геля «R.O.C.S.» в профилактике кариеса у больных детей гемофилией. Клиническая стоматология 2006; 4(40): 58–60. [Sarap L.R., Fyodorov K.P. The effectiveness of the use of calcium-phosphate gel “R. O. C. S.” in the prevention of caries in children with hemophilia. Klinicheskaya stomatologiya 2006; 4(40): 58–60. (in Russ.)]
2. Кисельникова Л.П., Бояркина Е.С., Зуева Т.Е., Мирошкина М.В., Федотов К.И. Динамика поражаемости кариесом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3–13 лет г. Москвы. Стоматология детского возраста и профилактика 2015; 3: 3–7. [Kiselnikova L.P., Boyarkina E.S., Zueva T.E., Miroshkina M.V., Fedotov K.I. Dynamics of the incidence of caries of temporary and permanent teeth in children aged 3–13 years in Moscow. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2015; 3: 3–7. (in Russ.)]
3. Федотова М.В., Бывальцева С.Ю., Инишаков Д.В., Купец Т.В. Реминерализация эмали при пятнистой форме местной гипоплазии зубов глицерофосфатом кальция и хлоридом магния. Стоматология детского возраста и профилактика 2015; 4: 8–10. [Fedotova M.V., Byvaltseva S.Yu., Inshakov D.V., Kupets T.V. Remineralization of enamel in the spotty form of local hypoplasia of teeth with calcium glycerophosphate and magnesium chloride. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2015; 4: 8–10. (in Russ.)]
4. Овруцкий Г.Д., Водолацкий М.П., Водолацкая А.М. Прогнозирование и донозологическая диагностика кариеса зубов. Ставрополь: Кн. изд-во, 1990; 96. [Ovrutskij G.D., Vodolatskij M.P., Vodolatskaya A.M. Prediction and prenosological diagnosis of dental caries. Stavropol': Kn. izd-vo, 1990; 96. (in Russ.)]
5. Гарифуллина А.Ж., Скрипкина Г.И., Солоненко А.П., Колобова Д.О., Тимирбаева Э.Р. Клиническая оценка эффективности воздействия профилактического неокрашенного лака с аминифторидом на минерализацию эмали фиссур постоянных зубов у детей. Стоматология детского возраста и профилактика 2016; 2(57): 23–25. [Garifullina A.Zh., Skripkina G.I., Solonenko A.P., Kolobova D.O., Timirbaeva E.R. Clinical evaluation of the effectiveness of preventive unpainted varnish with aminofluoride on the enamel mineralization of permanent teeth fissures in children. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2016; 2(57): 23–25. (in Russ.)]
6. Леонтьев В.К. Вопросы профилактики и лечения кариеса зубов и проблема реминерализации. Стоматология 1977; 2: 89–92. [Leontiev V.K. Issues of prevention and treatment of dental caries and the problem of remineralization. Stomatologiya 1977; 2: 89–92. (in Russ.)]
7. Vardas C.M., Grall J.J., Schneider D.A. Sociodemographic distribution of pediatric dental caries. J Am Dent Assoc 1998; 129: 1229–1238
8. Коваленко И.П. Теоретическое обоснование использования реминерализующих препаратов и физических факторов при лечении неосложненного перелома коронки зуба. Современная стоматология 2015; 2: 18–22. [Kovalenko I.P. Theoretical justification of the use of remineralizing drugs and physical factors in the treatment of uncomplicated crown fracture. Sovremennaya stomatologiya 2015; 2: 18–22. (in Russ.)]
9. Жаркова О.А., Лобкова О.С. Реминерализующая терапия с использованием GC Toothmousse. Современная стоматология 2011; 2: 42–45. [Zharkova O.A., Lobkova O.S. Remineralizing therapy with the use of GC Tooth mousse. Sovremennaya stomatologiya 2011; 2: 42–45. (in Russ.)]
10. Аврамова О.Г., Заборская А.Р., Скрипкина Г.И. Влияние зубных паст на состояние твердых тканей постоянных зубов у детей. Стоматология 2016; 6: 82–83. [Avraamova O.G., Zaborskaya A.R., Skripkina G.I. Influence of toothpastes on the state of hard tissues of permanent teeth in children. Stomatologiya 2016; 6: 82–83. (in Russ.)]
11. Сунцов В.Г., Гарифуллина А.Ж., Скрипкина Г.И. Особенности гигиенического обучения и воспитания детей дошкольного возраста в дошкольных образовательных учреждениях. Стоматология детского возраста и профилактика 2011; 1(36): 53–59. [Suntsov V.G., Garifullina A.Zh., Skripkina G.I. Features of hygienic education and upbringing of preschool children in preschool educational institutions. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2011; 1(36): 53–59. (in Russ.)]

Поступила: 02.12.21

Received on: 2021.12.02

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 сентября 2022 года состоится

XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
с международным участием



Научная программа XXI РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, отоларингологии, стоматологии и в других областях диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям. Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги и курсы. Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране. На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования, тем самым способствуя получению теоретических знаний в соответствии с требованиями современной медицины и стандартами лечения в области педиатрии и детской хирургии. Предлагаемая программа рассчитана на широкий круг специалистов позволяя охватить практически все разделы современной педиатрии.

На Конгрессе будет работать XXI МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

Прием тезисов до 1 июля 2022 года.

2022
Москва, 21-23 сентября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



ИНСТИТУТ
SPINA
BIFIDA

КУРС ПО РАННЕМУ РАЗВИТИЮ (0–3 ГОДА) ДЕТЕЙ С ДИАГНОЗОМ SPINA BIFIDA ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ И ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Курс нацелен на обучение врачей-педиатров, специалистов по раннему вмешательству для детей от 0 до 3 лет, физических терапевтов и эрготерапевтов работе с детьми со spina bifida, изучению диагноза spina bifida (причины, проявление и особенности) и развитию ребёнка в первые наиболее важные годы жизни, освещению проблем у детей со spina bifida и их профилактике, особенности подбора транспортных средств реабилитации (ТСР) для детей от 0 до 3 лет, а также освещению юридических аспектов оформления индивидуальной программы реабилитации и абилитации (ИПРА).

- Длительность курса - 12 акад. часов
- Формат: онлайн, лекции – в записи
- Обучение на курсе – бесплатно
- Старт обучения – февраль 2022

ЛЕКТОРЫ КУРСА – ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ПО НЕЙРОХИРУРГИИ И НЕВРОЛОГИИ, НЕЙРОУРОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ, ПЕДИАТРИИ И РАННЕМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ:



Белошенко А.В.,
педиатр, врач первой категории, физический терапевт фонда «Спина бифида», работает с детьми, имеющими сложности и особенности в развитии



Зиненко Д.Ю.,
нейрохирург, НИКИ педиатрии им. Вельтищева, заведующий отделением нейрохирургии, доктор медицинских наук



Бердичевская Е.М.,
врач-невролог отделения нейрохирургии НИКИ педиатрии им. Вельтищева



Щедрина А.Ю.,
детский врач уролог-андролог ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И.Турнера». Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ



Пименова Е.С.,
доцент кафедры детской хирургии Сеченовского Университета, врач-детский хирург Детской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского



Охапкин Д.И.,
врач ортопед-ортезист национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей, директор Орто-пространства доктора Охапкина



Лучникова А.П.,
руководитель службы ранней помощи в программе раннего вмешательства «Уверенное начало»



Морякина Е.С.,
руководитель проекта юридической помощи фонда «Спина бифида»

Записаться на обучение можно на сайте фонда «Спина бифида» www.helpspinaBifida.ru

Реализация при поддержке Фонда «Абсолют помощь» и технического партнера Мед.Студии – портала медицинского онлайн-образования