

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 60

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Царегородцев

Зам. главного редактора В.В. Длин

Отв. секретарь В.С. Сухоруков

Научный редактор Е.А. Николаева

Зав. редакцией Т.В. Пантелюшина

А.Г. Антонов (Москва)
И.Л. Алимова (Смоленск)
Е.Н. Байбарина (Москва)
Л.С. Балева (Москва)
Л.А. Балыкова (Саранск)
Е.Д. Белоусова (Москва)
С.В. Бельмер (Москва)
А.Ф. Виноградов (Тверь)
Д.Н. Дегтярев (Москва)
Г.М. Дементьева (Москва)
В.А. Доскин (Москва)

А.М. Запруднов (Москва)
Д.И. Зелинская (Москва)
Е.С. Кешишян (Москва)
Б.А. Кобринский (Москва)
Ю.И. Кучеров (Москва)
И.В. Леонтьева (Москва)
Л.Н. Мазанкова (Москва)
С.И. Малявская (Архангельск)
Ю.Л. Мизерницкий (Москва)
П.В. Новиков (Москва)
И.М. Османов (Москва)

А.Н. Пампура (Москва)
Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
М.А. Школьников (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Анохин (Казань)
Т.Н. Васина (Орел)
С.М. Гавалов (Новосибирск)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)

Т.В. Заболотских (Благовещенск)
М.С. Игнатова (Москва)
В.К. Козлов (Хабаровск)
Л.В. Козлова (Москва)

М.Ю. Никанорова (Дания)
Л.М. Огородова (Томск)
П. Переновска (Болгария)
А.Н. Узунова (Челябинск)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

Перерегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

«Российский вестник перинатологии
и педиатрии» — научно-практический
журнал, выходит 6 раз в год.
Прежнее название «Вопросы
охраны материнства и детства».
Основан в 1956 г.

Перепечатка материалов журнала
невозможна без письменного
разрешения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации
в материалах на правах рекламы.

Формат 60×84/8 Усл. печ. л. 12.
Тираж 3000 экз. Заказ № 155
Отпечатано в типографии «Оверлей»



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 59

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

1.2015

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

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 A.D. Tsaregorodtsev

Deputy Editor-in-Chief V.V. Dlin

Executive Secretary V.S. Sukhorukov

Scientific Editor E.A. Nikolayeva

Editorial Director T.V. Pantelyushina

A.G. Antonov (Moscow)
I.L. Alimova (Smolensk)
E.N. Baibarina (Moscow)
L.S. Baleva (Moscow)
L.A. Balykova (Saransk)
E.D. Belousova (Moscow)
S.V. Belmer (Moscow)
A.F. Vinogradov (Tver)
D.N. Degtyarev (Moscow)
G.M. Dementyeva (Moscow)
V.A. Doskin (Moscow)

A.M. Zaprudnov (Moscow)
D.I. Zelinskaya (Moscow)
E.S. Keshishyan (Moscow)
B.A. Kobrinsky (Moscow)
Ju.I. Kucherov (Moscow)
I.V. Leontyeva (Moscow)
L.N. Mazankova (Moscow)
S.I. Malyavskaya (Arkhangelsk)
Ju.L. Mizernitsky (Moscow)
P.V. Novikov (Moscow)
I.M. Osmanov (Moscow)

A.N. Pampura (Moscow)
N.D. Savenkova (Saint Petersburg)
N.V. Skripchenko (Saint Petersburg)
E.V. Uvarova (Moscow)
M.A. Shkolnikova (Moscow)
P.V. Shumilov (Moscow)
P.L. Shherbakov (Moscow)
M.Ju. Shherbakova (Moscow)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

EDITORIAL COUNCIL

V.A. Anohin (Kazan)
T.N. Vasina (Orel)
S.M. Gavalov (Novosibirsk)
S.F. Gnusaev (Tver)

T.V. Zabolotskih (Blagoveshchensk)
M.S. Ignatova (Moscow)
V.K. Kozlov (Khabarovsk)
L.V. Kozlova (Moscow)

M.Ju. Nikanorova (Denmark)
L.M. Ogorodova (Tomsk)
P. Perenovska (Bulgaria)
A.N. Uzunova (Chelyabinsk)

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>

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

No materials published in the journal may
be reproduced without written permission
from the publisher. The publisher is not
responsible for the validity of the information
given in the materials for publicity purposes.

«Rospechat» catalogue:
Index 73065 is for individual subscribers
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:
Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60x84 /8
3000 copies of the edition. Order № 155
Printed in "Overlay"

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

ЮБИЛЕЙ

- М.С. Игнатова (к 85-летию со дня рождения)
- Б.А. Кобринский (к 70-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

- Пампура А.Н.*
Проблемы и перспективы развития детской аллергологии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Брегель Л.В.*
Коронарные фистулы
- Новиков П.В.*
Гипофосфатазия у детей: проблемы диагностики и перспективы лечения

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

- Боронина И.В., Неретина А.Ф., Попова И.Н.*
Динамика выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 г.
- Тумаева Т.С., Герасименко А.В., Балькова Л.А.*
Постнатальная перестройка центральной гемодинамики у детей, рожденных оперативным путем
- Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б.*
Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации
- Иванова А.В., Захарова С.Ю., Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Генералов А.Е.*
Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М.*
Сравнительная оценка эффективности различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

КАРДИОЛОГИЯ

- Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко Н.А.*
Роль грелина в формировании метаболических нарушений у детей с артериальной гипертензией

ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Львова О.А., Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Кузнецов Н.Н., Ковтун О.П.*
Факторы семейного, ante- и перинатального анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей

ANNIVERSARIES

- 5 M.S. Ignatova (on the occasion of the 85th anniversary of her birth)
- 6 B.A. Kobrinsky (on the occasion of the 70th anniversary of his birth)

EDITORIAL

- 7 *Pampura A.N.*
Development of pediatric allergology: Problems and prospects

REVIEWS OF LITERATURE

- 16 *Subbotin V.M., Belozarov Yu.M., Bregel L.V.*
Coronary artery fistulas
- 23 *Novikov P.V.*
Hypophosphatasia in children: Diagnostic problems and treatment prospects

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

- 27 *Boronina I.V., Neretina A.F., Popova I.N.*
Survival trends for very low and extremely low birth weight infants in the Voronezh Region in 2008 to 2012
- 32 *Tumaeva T.S., Gerasimenko A.V., Balykova L.A.*
Postnatal rearrangement of central hemodynamics in surgically born babies
- 38 *Kuzmenko G.N., Nazarov S.B.*
Plasma hemostatic values in infants born at 35–36 weeks' gestation
- 44 *Ivanova A.V., Zakharova S.Yu., Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Generalov A.E.*
Specific features of a neonatal period in infants following intrauterine intravascular blood transfusion for fetal hemolytic disease

GASTROENTEROLOGY

- 49 *Butorina N.V., Zaprudnov A.M., Vakhrushev Ya.M.*
Comparative evaluation of the efficiency of different therapy options for gastroesophageal reflux disease in children

CARDIOLOGY

- 54 *Kaladze N.N., Alyoshina O.K., Revenko N.A.*
Ghrelin role in metabolic disorders formation in children with hypertension

PSYCHONEUROLOGY

- 58 *Lvova O.A., Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Kuznetsov N.N., Kovtun O.P.*
The factors of family, ante- and perinatal histories in the prediction of stroke in children

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Алимова И.Л.

Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков»

Сандакова Е.А., Капустина Е.Ю., Трефилов Р.Н., Софронова Л.В.

Влияние антенатальной йодной профилактики на рост и развитие детей первого года жизни

ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Мурина Е.А.

Эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста

Переновская П., Стоянова Г., Стратева Т.

Антибактериальная активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных муковисцидозом

ДИСКУССИЯ

Башмакова Н.В., Литвинова А.М., Кузнецова О.А.

Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность

Скрипченко Н.В., Горячева Л.Г., Rogozina Н.В.

Комментарии к статье Башмаковой Н.В., Литвиновой А.М., Кузнецовой О.А. «Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность»

Аксенова В.А., Севостьянова Т.А.

О противотуберкулезной вакцинации новорожденных в современных условиях: значение и проблемы

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Крылова Л.В., Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Тиунова Е.Ю., Сюзева Н.В.

Научное обоснование профилактики и коррекции дефицита фтора у детей грудного и раннего возраста

ИНФОРМАЦИЯ

ХIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Научно-практическая конференция «Нейроинфекции у детей», посвященная юбилею заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Н.В. Скрипченко

ENDOCRINOLOGY

66 Alimova I.L.

Prospects for using the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents in pediatric practice

71 Sandakova E.A., Kapustina E.Yu., Trefilov R.N., Sofronova L.V.

Impact of antenatal iodine prophylaxis on the growth and development of infants during the first year of life

PHARMACOTHERAPY ISSUES

77 Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Zeleznikova G.F., Murina E.A.

Efficacy of VIFERON® in the combination therapy of viral encephalitis in infants

89 Perenovska P., Stoyanova G., Strateva T.

Antimicrobial activity of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis

DISCUSSION

93 Bashmakova N.V., Litvinova A.M., Kuznetsova O.A.

Neonatal vaccination under present-day conditions: Relevance and safety

99 Skripchenko N.V., Goryacheva L.G., Rogozina N.V.

Comments on the paper "Neonatal vaccination under present-day conditions: Relevance and safety" by N.V. Bashmakova, A.M. Litvinova, O.A. Kuznetsova

100 Aksenova V.A., Sevostyanova T.A.

Neonatal vaccination against tuberculosis under present-day conditions: Significance and problems

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

104 Krylova L.V., Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Tiunova E.Yu., Syuzeva N.V.

Scientific rationale for the prevention and correction of fluoride deficiency in babies and young children

INFORMATION

108 13th Russian Congress on Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery

110 Scientific and Practical Conference on Childhood Neuroinfections, dedicated to Professor N.V. Skripchenko, Honored Scientist of the Russian Federation

М.С. Игнатова (к 85-летию со дня рождения)

13 декабря 2014 г. отметила свой юбилей известный ученый, талантливый врач Игнатова Майя Сергеевна.

Майя Сергеевна родилась в 1929 г. в Ростове-на-Дону в семье врача. После окончания Львовского медицинского института она проходила ординатуру и аспирантуру по педиатрии в Московском Центральном институте усовершенствования врачей (1953–1959), где с успехом защитила кандидатскую диссертацию на тему «Активность неспецифической антигиалуронидазы при ревматизме у детей». С 1961 г. Майя Сергеевна работала на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством акад. Г.Н. Сперанского, сначала ассистентом клиники старшего возраста, затем — доцентом. В 1968 г. ею была защищена докторская диссертация на тему «Патогенетические основы терапии гломерулонефрита у детей». С 1970 г. жизнь и работа Майи Сергеевны связаны с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РСФСР и возглавляемым ею отделом нефрологии. Вместе с проф. Ю.Е. Вельтищевым Майя Сергеевна внесла активный вклад в изучение врожденных и наследственных болезней почек, результатом которого было появление монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей» (1978). Любознательность, гибкость ума, способность выслушивать альтернативную точку зрения всегда были особенностью Майи Сергеевны. Удивительная способность юбиляра выделять перспективные направления исследований и успешно развивать их привела к внедрению в педиатрическую отечественную нефрологию новых методов терапии, включая использование цитостатиков и афферентных методов лечения у больных с гломерулонефритом.

Майя Сергеевна является автором более 600 научных работ, в том числе широко известных монографий по нефрологии. Профессор, заслуженный деятель науки РФ Майя Сергеевна Игнатова активно популяризировала новейшие медицинские знания, проводя циклы усовершенствования по детской нефрологии во всех концах страны (Архангельск, Калуга, Ижевск, Иркутск, Пермь, Сочи и т.д.), а также в Казахстане, Грузии, Азербайджане. Ее лекции по нефрологии с интересом слушали в Польше, Венгрии, Великобритании, Индии, США, Перу и других странах. Многие видные деятели современной нефрологии считают себя учениками и последователями Майи Сергеевны. Под ее руководством было защищено более 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций, неоценим ее вклад в рецензирование научных трудов. Она яв-



лялась членом редколлегий и редакционных советов ряда отечественных и зарубежных журналов.

В 1967 г. вместе с Ю.Е. Вельтищевым и М.П. Матвеевым М.С. Игнатова стояла у истоков зарождения Европейской ассоциации педиатров-нефрологов, включающей в себя на тот момент 40 представителей из 20 стран Европы. В последующие годы Майя Сергеевна принимала активное участие в работе консультативных советов международных нефрологических обществ, а также была членом президиума правления Всесоюзного общества нефрологов. В 1997 г. вместе с единомышленниками она основала Российское общество педиатров-нефрологов «Творческое объединение детских нефрологов», долгое время являясь его президентом.

До настоящего времени М.С. Игнатова продолжает научную и консультативную работу в родном отделе, помогает молодым ученым и ученикам. В этом году вышла новая монография Майи Сергеевны — «Наследственные болезни органов мочевой системы у детей».

Коллектив отдела наследственных и приобретенных болезней почек, коллеги и ученики сердечно поздравляют юбиляра и желают ей здоровья, оптимизма и творческих успехов.

Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» от души присоединяется к этим поздравлениям.

Б.А. Кобринский (к 70-летию со дня рождения)

Б.А. Кобринский — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук и Международной академии информатизации. В 1970 г. окончил 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, в 1987 г. — факультет повышения квалификации Московского института радиотехники, электроники и автоматики. С 1975 г. работает в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), где прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя научного центра новых информационных технологий. Наряду с работой в институте, в 1989–1996 гг. Б.А. Кобринский — сотрудник кафедры медико-социальных проблем охраны материнства и детства Центрального института усовершенствования врачей, с 2007 г. — профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Научные работы проф. Б.А. Кобринского внесли существенный вклад в развитие проблем медицинской кибернетики и информатики, педиатрии, клинической генетики. В результате исследований и разработок, проведенных им и под его руководством, было создано новое научное направление — динамический комплексный анализ состояния здоровья ребенка в процессе компьютерного мониторинга. В 1991 г. им была выдвинута и обоснована концепция континуума переходных состояний развивающегося организма и предложена ее реализация на основе единого информационного медико-социального пространства. В 1998–2002 гг. под руководством Б.А. Кобринского создана многоуровневая система компьютерного мониторинга здоровья детского населения России, разработаны программные системы по врожденным порокам развития, Всероссийской диспансеризации детей, диспансеризации детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, и детей-инвалидов. В настоящее время Б.А. Кобринский занимается разработкой теоретических вопросов отражения интуиции и образного мышления врача в интеллектуальных системах, что считается одной из приоритетных научных задач кибернетики.

Под руководством и при консультировании проф. Б.А. Кобринского защищены 5 докторских и 12 кандидатских диссертаций. Он является автором более 500 научных работ, в том числе 8 книг, учебника по медицинской информатике и 9 глав в монографиях (включая 2 зарубежные).

Б.А. Кобринский — вице-президент Отделения медицинской информатики в составе Международной академии информатизации, заместитель председателя



Экспертного совета по информатизации при Президиуме РАМН, член Экспертного совета Минздрава России по вопросам использования информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения, Европейского координационного комитета по искусственному интеллекту, исполнительного комитета Российской ассоциации телемедицины. Б.А. Кобринский — член редколлегии журналов: «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Врач и информационные технологии», «Искусственный интеллект и принятие решений», «E-Health Telecommunication Systems and Networks» (USA), «Медицина інформатика та інженерія» (Украина, Киев) и др.

Награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», отмечен международной премией по информатологии им. академика И.И. Юзвизина. Международной академией информатизации Борису Аркадьевичу присвоено звание «Основоположник научного направления».

Борис Аркадьевич в свободное время увлекается литературной работой. Он автор книги «Поэтика разрушения», рассказов, воспоминаний из истории медицинской кибернетики. Лауреат Всероссийской литературной премии «Левша» им. Н.С. Лескова.

Многочисленные коллеги, друзья и ученики, а также члены редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» сердечно поздравляют Бориса Аркадьевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия.

Проблемы и перспективы развития детской аллергологии

А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Development of pediatric allergology: Problems and prospects

A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены результаты современных исследований в области аллергологии; данные об эпидемиологии, о новых подходах к диагностике и терапии аллергических заболеваний у детей. Рассмотрены тенденции и проблемы развития детской аллергологии.

Ключевые слова: дети, аллергические болезни, хронические неинфекционные воспалительные заболевания, атопический дерматит, лекарственная аллергия, биомаркеры, терапия, пищевая аллергия.

The paper presents the results of modern studies in allergology and data on the epidemiology of allergic diseases and new approaches to their diagnosis and therapy in children. It considers trends and problems in the development of pediatric allergology.

Key words: children, allergic diseases, chronic non-infectious inflammatory disease, atopic dermatitis, drug allergy, biomarkers, therapy, food allergy.

Изменение экологии и принятие западного стиля жизни, происходящие в течение последних десятилетий, ассоциированы с беспрецедентным ростом распространенности хронических неинфекционных воспалительных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит, хронические воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, различные аллергические заболевания, хронические воспалительные болезни легких, нейродегенеративные состояния и т.д.). Общими признаками, объединяющими, на первый взгляд, столь разнородные заболевания, являются воспаление и иммунная дисрегуляция [1]. Обычно наиболее ранние манифестации хронических неинфекционных воспалительных заболеваний связаны с аллергическими болезнями, которые являются наиболее частой хронической патологией в большинстве развитых стран и в наибольшей степени распространены среди детского населения. По прогнозам European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), через 15 лет более чем половина европейцев будет страдать тем или иным аллергическим заболеванием. Наряду со столь широкой распространенностью аллергии, выявляется отчетливая тенденция к увеличению количества больных с тяжелым течением аллергических заболеваний; повышению доли резистентных к стандартной терапии

пациентов; изменению профиля клинических проявлений аллергии; гиподиагностике ряда нозологий; увеличению материальных затрат, связанных с оказанием полноценной помощи больным, и т.д. Все это обуславливает высокую актуальность всестороннего изучения аллергических заболеваний у детей.

Интерес исследователей к проблемам детской аллергологии отражает динамика постоянного увеличения публикаций по данной проблеме (табл. 1, 2). Исследования в области клинической аллергологии подразумевают обязательную оценку получаемой информации как с точки зрения определенной нозологии, так и с позиции гиперчувствительности к конкретным аллергенам. Более того, полноценная интерпретация представляемых результатов возможна только с учетом возраста пациентов.

Для понимания эпидемиологической ситуации актуально изучение существующих трендов. Так, в начале XX века, несмотря на тот факт, что большинство аллергических заболеваний уже было описано, они относились к достаточно редким нозологиям, и эта ситуация в индустриально развитых странах сохранялась до 60–70-х годов [2]. В настоящее время данные о распространенности аллергических заболеваний исключительно вариабельны, что вполне объяснимо с позиций множества внешних воздействий, модулирующих иммунный ответ, а также возможности непосредственного контакта с триггерами, который позволяет реализовать аллергическое заболевание.

Использование исследователями унифицированных опросников, а в дальнейшем и объективных методов обследования позволило установить очевидное увеличение (в разы) распространенности аллерги-

© А.Н. Пампура, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:7–15

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии, главный внештатный специалист аллерголог — иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица 1. Количество печатных источников в PubMed, использующих сочетания ключевых слов по наиболее распространенным аллергическим нозологиям

Год	Children +				
	Allergy	Atopic dermatitis	Asthma	Allergic Rhinitis	Anaphylaxis
1980	736	49	339	52	26
1990	1071	101	582	97	37
2000	2035	200	1311	158	81
2011	2896	303	1774	310	159

Таблица 2. Количество печатных источников в PubMed, использующих сочетания ключевых слов, соответствующих происхождению аллергенов

Год	Children + allergy +			
	Food	Inhalant	Drug	Insect
1980	50	10	135	12
1990	96	73	198	28
2000	207	181	298	33
2011	432	155	466	44

ческих заболеваний как в детском, так и во взрослом возрасте. Вместе с тем столь однозначная оценка, вероятно, не полностью соответствует действительности. Например, показано снижение распространенности бронхиальной астмы и аллергического ринита в англоговорящих странах и западной Европе и их увеличение в странах с невысоким и/или средним экономическим уровнем, где ранее отмечалась низкая распространенность этих заболеваний [3]. Необходимо подчеркнуть, что аллергическим заболеванием, рост распространенности которого не вызывает сомнений, является анафилаксия и, безусловно, с учетом ее потенциальной летальности именно данная нозология вызывает пристальный интерес как у специалистов, так и у общественности.

Наряду с данными, касающимися динамики распространенности достаточно хорошо исследованных аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма), в последнее время появляются единичные сообщения об эпидемиологии менее изученных нозологий, в частности, различных аллергических поражений желудочно-кишечного тракта. Так, в проспективном популяционном исследовании показано, что кумулятивная заболеваемость энтероколитом, индуцированным пищевыми белками (молоко), на первом году жизни составляет 0,34% [4].

Исключительно важным является вопрос о динамике и профиле IgE-опосредованной сенсибилизации к различным аллергенам. Основными факторами, определяющими возможность развития сенсибилизации, являются наличие экспозиции и свойства (биохимические и физические) конкретного аллергена. Уровень экспозиции ингаляционных аллергенов

напрямую зависит от множества, в том числе экологических, факторов: влажность, температура, воздушные потоки и т.д. За последний век произошли глобальные изменения климата, которые отразились в изменении физико-химических констант, определяющих существование биологических систем. Так, концентрация CO₂ в атмосфере повысилась с 280 ppm в прединдустриальную стадию до 379 ppm в 2005 г. [5]. За столетний период (1906–2005) глобальная средняя температура на поверхности Земли повысилась на 0,74±0,18°C [6]. Эти климатические изменения повлияли на количество пыльцы, ее аллергенность, длительность сезона пыления, распределение пыльцы и т.д. Так, в новых условиях установлено увеличение продукции (например, амброзия, полынь) [7] и аллергенности пыльцы — повышение в ней концентрации главных аллергенов. Потепление создает условия для расширения ареала жалящих и кусающих членистоногих. Повышение уровня моря и изменение режима выпадения осадков ведут к большей распространенности аллергии к плесневым грибам.

В течение последних 15–20 лет отмечается рост распространенности пищевой аллергии, так называемая «вторая волна» эпидемии аллергии. Данная ситуация в настоящее время касается, прежде всего, развитых государств. Например, в США за период с 1997 по 2006 г. распространенность аллергии к арахису и орехам увеличилась в 3 раза [8]. В Великобритании за десятилетний период показано увеличение в 2 раза распространенности клинических проявлений аллергии к арахису и в 3 раза — количества детей раннего возраста с сенсибилизацией к данному аллергену [9].

Распространенность аллергических реакций к пищевым аллергенам и спектр их клинических прояв-

лений зависят от множества факторов: экспозиции аллергена, возраста, географического расположения, пищевого рациона, особенностей употребления продуктов, индивидуальной чувствительности, экспозиции других аллергенов и т.д. Еще совсем недавно аллергологи сосредоточивали свое внимание на так называемой «большой восьмерке» (коровье молоко, яйцо, рыба, ракообразные, арахис, соя, орехи деревьев, пшеница) продуктов, на долю которой приходилось 90% всех аллергических реакций на пищу. В настоящее время резко увеличилось количество детей с гиперчувствительностью и к другим продуктам. Принятие концепции здорового образа жизни неуклонно ведет к увеличению в пищевом рационе растительных продуктов. Вероятно, следствием изменения рациона явилось резкое повышение в популяции количества пациентов с анафилаксией, связанной прежде всего с пищевыми продуктами растительного происхождения [10]. Кроме того, за последние годы резко расширился спектр растительных продуктов, входящих в пищевой рацион. Появились случаи возникновения у детей аллергии к «новым» продуктам растительного происхождения (киви, манго, кунжут, специи, каперсы и т.д.), которые широко используются в пищевой промышленности (например, экстракты для напитков, соусы, кондитерские изделия). В целом, характерна тенденция: чем тяжелее протекает аллергическое заболевание, тем с большей вероятностью, наряду с сенсibilизацией к общеизвестным аллергенам, можно обнаружить IgE-опосредованную гиперчувствительность к «редким» пищевым аллергенам.

Использование новых технологий в пищевой промышленности кардинальным образом изменило общепринятые представления о составе конкретного продукта. Например, в продуктах животного происхождения могут содержаться растительные аллергены (различные колбасные изделия могут содержать соевые белки, орехи деревьев, специи и т.д.).

Возрастающая роль растительных аллергенов нашла свое отражение и в Директиве EU 2005, согласно которой необходимо указание пищевых продуктов, обладающих аллергенными свойствами [11]. Так, обязательно маркировка зерновых, содержащих глютен (пшеница, рожь, ячмень, овес и гибридные сорта), арахиса, соевых бобов, орехов деревьев (миндаль, лесной орех, кешью, пекан, бразильский орех, фисташки и др.), сельдерея, горчицы, семян сезама. Растительные продукты наиболее часто становятся объектом для применения генно-инженерных технологий, позволяющих изменить белковый состав продукта и, следовательно, сделать его потенциально аллергенным. Необходимо подчеркнуть, что генно-модифицированные продукты в обязательном порядке проходят многоэтапную экспертизу на предмет возможности возникновения у них аллергенных свойств [12].

Исследования, позволяющие прогнозировать изменение аллергенного воздействия, обосновывают адекватную стратегию первичной и вторичной профилактики аллергических заболеваний. При этом надо понимать, что механическое экстраполирование эпидемиологических данных, полученных в конкретных исследованиях, на другие популяции неправомерно. Соответственно необходим мониторинг ситуации, который является определяющим в оптимизации профилактических мероприятий.

К наиболее актуальным поисковым исследованиям, связанным с изучением иммунного ответа при аллергических заболеваниях, относятся: получение иммунологических данных, позволяющих объяснить «эпидемию» аллергии; оценка влияния факторов, воздействующих на врожденный иммунный ответ с точки зрения формирования IgE-опосредованных реакций; установление клинической значимости субпопуляций Т- и В-клеток в развитии аллергии; определение структурно-функциональных особенностей эпителиального барьера в развитии аллергических заболеваний; разработка механизмов иммунной толерантности и возможности ее индукции; изучение эпигенетических механизмов регуляции адаптивного иммунитета; создание принципиально новых или модифицированных терапевтических средств; идентификация биомаркеров, позволяющих оптимизировать как профилактические, так и лечебные мероприятия.

Представляется перспективной оценка индивидуального иммунного ответа у детей с аллергическими заболеваниями с использованием последних достижений «омики» — протеомики, транскриптомики, метаболомики, эпигеномики, нутригеномики и др. Необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени, несмотря на «красивые» результаты, получаемые при использовании приборов, изучающих «омики», интерпретация этих данных имеет, прежде всего, теоретическую ценность. В этой связи особую актуальность имеют этические аспекты, соблюдение которых обязательно при заборе материала, интерпретации полученных результатов и использовании «омик»-технологий с коммерческой целью.

Особую ценность для практической медицины представляет выявление геномных и других биомаркеров, обладающих определенной клинической ценностью. Например, в случае атопического дерматита актуальными являются следующие типы биомаркеров: скрининга/риска (идентификация и стратификация детей до клинических проявлений — формирование групп риска); диагностический (установление или подтверждение диагноза); тяжести заболевания (объективизация клинических симптомов, особенно важно при оценке эффективности терапии); прогностический (выделение клинко-иммунологического варианта — фенотипа, позволяет определить риск

прогрессирующего течения заболевания); предиктивный (стратификация эффективности терапии); фармакодинамический (стратификация особенностей метаболизма и предполагаемого риска серьезных побочных явлений) [13]. Следует отметить, что один и тот же показатель может относиться к разным типам биомаркеров. Так, геномный биомаркер филаггрина (фиксируются наиболее частые и характерные для популяции мутации гена FLG — R501X, 2282del4, R2447X, 3702delG, S3247X, кодирующего белок, определяющий барьерные свойства эпидермиса) может являться скрининг/риск маркером раннего начала атопического дерматита и прогностическим маркером развития тяжелых форм заболевания, формирования бронхиальной астмы, возникновения сенсибилизации к арахису [14]. Наиболее широко исследованы биомаркеры тяжести атопического дерматита. По результатам проведенных исследований наиболее высокая корреляция отмечена между степенью выраженности клинических симптомов (индекс SCORAD) и концентрацией интерлейкина-16, эозинофильного катионного протеина, макрофагального хемокина [15], тимического стромального лимфопоэтина [16]. Идентификация и дальнейшее клиническое применение биомаркеров широко используются и у больных бронхиальной астмой (например, оксид азота, эозинофильный катионный протеин, IL-33, лейкотриен B₄ и т.д.). Исключительно актуальным в настоящее время является применение маркеров с целью выделения фенотипов бронхиальной астмы, для которых конкретное лечение обладает высокой эффективностью. Примером может служить выявление лейкотриенчувствительных [17] или стероидрезистентных больных [18]. Необходимо отметить, что в педиатрической практике особое значение приобретает разработка оценочных шкал для формирования групп высокого риска развития бронхиальной астмы [19].

Изучение взаимосвязи инфекционных факторов и формирования аллергических заболеваний у детей представляет интерес как с теоретической, так и практической точки зрения. Показано, что инфекция риновирусами-16 (RV-16) эпителия дыхательных путей вызывает стероидрезистентность. Ингибирование RV-16-индуцированной активации c-Jun N-терминальной киназы и нуклеарного фактора активации κB нарушает как GRα ядерную транслокацию, так и трансактивацию/транспрессию глюкокортикостероидов [20]. Атопики, длительно получающие пероральные кортикостероиды, имеют повышенный риск тяжелой или атипичной ветряной оспы. Эти больные должны лечиться противовирусными иммуноглобулинами или получать антивирусную терапию (ацикловир) в случае контакта с больным [21].

Значение золотистого стафилококка в развитии атопического дерматита является предметом всесто-

ронных исследований в течение последнего десятилетия. Вместе с тем до настоящего времени не ясна тактика ведения детей с наличием специфических IgE к суперантигенам стафилококка, высоким уровнем колонизации кожи золотистым стафилококком и т.д. Аналогичным образом рассматривается ситуация в отношении ведения больных с колонизацией кожи и сенсибилизацией дрожжами рода *Malassezia*. Вероятно, принципиальное изменение взглядов на роль микроорганизмов в развитии аллергических заболеваний и, соответственно, дифференцированную терапию возможно только при использовании методов метагеномики.

Знаковыми являются работы, посвященные взаимосвязи физико-химических свойств аллергенов и клинко-иммунологических аспектов развития аллергического заболевания. Данные исследования обосновали введение в клиническую практику молекулярной диагностики и возможность создания баз данных по аллергенам [22]. В 1992 г. был впервые поставлен диагноз IgE-опосредованной аллергии с использованием рекомбинантных аллергенов, а в 1999 г. R. Valenta и соавт. [23] предложили термин «компонентная диагностика» (Component Resolved Diagnostics), под которой понимают не только установление источника аллергена (например, коровье молоко), но и определение конкретного белка, к которому выявляются специфические IgE (например, к α-лактоальбумину). Более того, аллерген может иметь несколько эпитопов, обладающих способностью индуцировать синтез специфических IgE. Компонентная диагностика имеет принципиальное значение, поскольку различные аллергены, обладая определенными физико-химическими характеристиками, вероятно, ассоциированы с различными клиническими проявлениями аллергии. В настоящее время доступен первый мультиплексный тест для определения специфических IgE, основанный на технологии чипов с иммобилизованными аллергенами на твердой фазе (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC), и это значительно расширяет диагностические и эпидемиологические возможности. Наличие специфических IgE к определенному белку связано с клинической эффективностью аллергенспецифической иммунотерапии, а также рекомендациями по элиминации аллергена [24]. Особый интерес представляет определение специфических IgE к рекомбинантным аллергенам у детей с тяжелой пищевой аллергией, в том числе с множественной непереносимостью пищевых белков. Результаты этих исследований обосновывают оптимальную элиминационную диетотерапию и своевременное введение в рацион ранее исключенных продуктов [25].

Одной из отличительных особенностей современной аллергологии является ее тесная взаимосвязь с другими медицинскими специальностями. В веду-

щих европейских клиниках эти взаимодействия достаточно четко прописаны. Так, аллерголог ведет больных в кооперации с пульмонологом при подозрении на экзогенный аллергический альвеолит; с оториноларингологом при наличии полипоза; с дерматологом и диетологом в случае подозрения на пищевую аллергию; реаниматологом при системных реакциях; ревматологом при подозрении на аутовоспалительные заболевания и т.д. Безусловно, зоны кооперации не исчерпываются представленными примерами. Аллергология относится к числу исключительно динамичных областей медицины и это, в частности, проявляется в постоянном расширении контингента больных, направляемых на консультацию к аллергологу. Например, показаниями для консультации являются симптомы, связанные с экспозицией индустриальных агентов; системные реакции; рецидивирующие инфекции; необъяснимая эозинофилия; побочные реакции на лекарственные средства и т.д.

Все больше появляется свидетельств ассоциаций аллергических и других заболеваний. Например, дети с одним и более аллергическим заболеванием чаще страдают эпилепсией по сравнению с детьми без аллергии. Тяжелые формы атопического дерматита в большей степени связаны с вероятностью наличия эпилепсии, нежели легкие или среднетяжелые. По мере увеличения количества аллергических заболеваний у ребенка шансы иметь эпилепсию в анамнезе и на момент обращения к врачу также увеличиваются [26]. Ряд исследований посвящен поиску ассоциации между онкологическими и аллергическими заболеваниями. Оценка этих взаимосвязей неоднозначна, однако стоит отметить, что наличие атопического дерматита или его присутствие в анамнезе обратно ассоциировано с риском опухоли мозга [27].

Особую роль отводят аллергологам в решении вопросов проведения фармакотерапии при подозрении на побочные реакции к лекарственным препаратам. Современные достижения в терапии различных заболеваний еще более актуализировали проблему лекарственной аллергии, взгляды на патогенез которой претерпели за последнее десятилетие значительные изменения. Так, наряду с общеизвестными I–IV типами иммунопатологических реакций (классификация Gell–Coombs) для лекарственной аллергии среди IV типа реакций принципиально выделение четырех подтипов, каждый из которых имеет определенные клиничко-патогенетические особенности. При IVa подтипе наблюдается активация Th1-клеток (интерферон- γ), преобладание моноцитарного воспаления, что клинически проявляется в виде экземы, возникающей в 1–21-й день после начала терапии. Для IVb подтипа характерна активация Th2-клеток (IL-4 и IL-5) и эозинофильного воспаления, что проявляется макулопапулезной экзантемой или лекарственной реакцией с эозинофилией и системными

симптомами (DRESS), возникающими после лекарственного воздействия через несколько дней и 2–6 нед соответственно. В случае IVc подтипа обнаруживается активация цитотоксических Т-клеток (пепторин, гранзим В, FasL), гибель кератиноцитов, клинические манифестации в виде макулопапулезной или пустулезной экзантемы, развивающейся через 1–2 дня после начала приема препарата, синдром Стивенса–Джонсона/синдром Лайелла, возникающие через 4–28 дней. При IVd подтипе происходит активация Т-клеток (IL-8/CXCL8), развитие нейтрофильного воспаления, что проявляется острым генерализованным экзантематозным пустулезом обычно через 1–2 или более дней после употребления препарата.

Столь многообразный патогенез лекарственной аллергии объясняет значительные проблемы в ее диагностике. В клинической практике до настоящего времени разработаны только тесты для диагностики IgE-опосредованных реакций, однако и они обладают далеко не 100% диагностической ценностью. Если рассматривать заболевания, связанные с реакциями замедленной гиперчувствительности, выявление их причины с использованием лабораторной диагностики более чем затруднительно.

Особый как практический, так и теоретический интерес представляют исследования, посвященные выявлению групп высокого риска лекарственной аллергии (например, показана ассоциация HLA-A*3101 с макулопапулезной экзантемой, лекарственной реакцией с эозинофилией и системными симптомами DRESS, синдромом Стивенса–Джонсона/синдромом Лайелла, индуцированными карбамазепином) [28], механизмам прямого взаимодействия лекарственного препарата и иммунных рецепторов, значению вирусов в патогенезе побочных реакций реактивации герпесвирусов у больных с DRESS [29]. К большому сожалению, в Российской Федерации установление клинического диагноза, связанного с лекарственной аллергией, скорее представляется исключением, чем стандартом.

Наряду с общими тенденциями развития аллергологии перспективы развития детской аллергологии связаны с рядом как теоретических, так и практических аспектов. Прежде всего, необходимо изучение механизмов, определяющих естественное течение аллергических заболеваний, а также описание соответствующих клинических проявлений. Во-вторых, принципиальным является разработка и/или адаптация диагностических тестов к их использованию у детей первых 3 лет жизни. При этом необходимо введение в клиническую практику понятий, отражающих диагностическую ценность тестов (специфичность и чувствительность). В-третьих, крайне актуальным считается доказательное определение эффективности первичной и вторичной профилактики аллергических заболеваний у детей. Предполагается, что именно

последнее позволит остановить или замедлить глобальную тенденцию роста распространенности аллергических заболеваний.

Одной из краеугольных проблем детской аллергологии является прогнозирование естественного течения аллергических заболеваний, а также понимание механизмов, обуславливающих спонтанную ремиссию и развитие толерантности. Предложен ряд критериев (уровень специфических IgE, тип иммуннопатологической реакции и т.д.), которые с определенной долей вероятности позволяют предсказать прогноз течения пищевой аллергии, однако для успешного их применения в клинической практике необходимо проведение дополнительных исследований. Прогнозирование течения ингаляционной сенсибилизации в настоящее время представляется открытой проблемой.

Механизмы формирования толерантности связывают в первую очередь с активностью субпопуляций регуляторных Т-клеток. Вместе с тем подавляющее большинство исследований, оценивавших методы индукции толерантности, выполнены в эксперименте на животных и транспонировать эти результаты на людей далеко не всегда возможно.

Использование диагностических тестов у детей раннего возраста с аллергическими заболеваниями сопряжено с рядом трудностей. Так, практически не разработаны пороговые концентрации специфических IgE к пищевым аллергенам, обладающие высокой (90–95%) прогностической ценностью; отсутствуют тесты для не-IgE-опосредованных аллергических заболеваний, доля которых значительна у детей первого года жизни; интерпретация кожных аллерготестов зачастую неоднозначна и т.д. Вместе с тем определенные надежды в совершенствовании аллергодиагностики в данной возрастной группе связаны с использованием аппликационного теста, определением специфических IgE к рекомбинантным аллергенам, оценкой активации лимфоцитов под действием аллергена. Необходимо подчеркнуть, что в Российской Федерации до настоящего времени не зарегистрированы ланцеты для прик-тестов, отсутствуют сертифицированные наборы для проведения аппликационных тестов с пищевыми аллергенами.

Первичная профилактика аллергических заболеваний является одной из наиболее острых проблем как детской аллергологии, так и педиатрии в целом. Проведено множество исследований, выпущены методические рекомендации, защищено огромное количество диссертаций, однако с точки зрения доказательной медицины рекомендации для клинициста более чем ограничены. Незыблема приоритетность грудного вскармливания. Доказан защитный эффект грудного вскармливания, проводимого не менее 3–4 мес, в отношении развития аллергических заболеваний у детей из группы риска. При невозмож-

ности грудного вскармливания (искусственное или смешанное) показано использование высоко- или частично гидролизированных смесей (положительный эффект отчетлив при начале их введения до 6-месячного возраста). Сравнительная превентивная эффективность высоко- или частично гидролизированных смесей широко обсуждается, однако в реальности проведение таких исследований чрезвычайно проблематично, а интерпретация получаемых результатов более чем затруднительна. Длительное время существовавшая концепция защитного эффекта «элиминации аллергенов» в настоящее время пересматривается. Так, накапливаются доказательства превентивной эффективности введения прикорма на 4–6-м месяце жизни, а не после 6 мес, как ранее рекомендовалось для детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям. Общеизвестна необходимость снижения экспозиции табачного дыма как во время беременности, так и в течение раннего возраста ребенка [30]. Особый интерес представляет выявление группы детей с высоким риском развития аллергических заболеваний, что, вероятно, позволит оптимизировать профилактические мероприятия. Однако до настоящего времени в клинической практике используются только два показателя: наличие аллергических заболеваний у родителей или сибсов; высокий уровень общего IgE в пуповинной крови.

Исключительно дискуссионными с точки зрения первичной профилактики остаются вопросы времени введения и вида прикорма, снижения экспозиции ингаляционных бытовых аллергенов, присутствия животных в помещении, употребления про- и пребиотиков. Необходимо отметить, что в настоящее время проводится ряд перспективных проектов, посвященных первичной профилактике аллергических заболеваний. Например, «Barrier Enhancement for Eczema Prevention» исследование, позволит оценить эффективность превентивного использования эмолентов как средств, предупреждающих развитие кожной сенсибилизации [31]. Безусловно, будут представлять интерес и результаты ряда проспективных исследований, анализирующих взаимосвязь различных биомаркеров (например, концентрация витамина D) возникновения сенсибилизации и формирования аллергических заболеваний.

Доказательные подходы к вторичной и третичной профилактике аллергических заболеваний в значительной степени отличаются от общепринятых взглядов, в том числе и некоторых аллергологов. Эти несоответствия связаны как с особенностями подготовки специалистов, так и с агрессивным маркетингом со стороны финансово заинтересованных лиц. Практически любая консультация ребенка с подозрением на гиперчувствительность к бытовым аллергенам завершается рекомендациями по приобретению тех или иных воздухоочистителей у соответствующего

агента. Вместе с тем, несмотря на общее мнение, что устранение контакта с аллергенами должно привести к улучшению симптомов, эта точка зрения не доказана при изучении отдельных химических и физических методов, в том числе и при использовании НЕРА-фильтров. Необходимо подчеркнуть, что снижение концентрации клещей домашней пыли не соотносится с клиническим эффектом [32]. Принципиальными являются не столько отдельные мероприятия, сколько многоаспектный комплексный подход к устранению аллергенов, что может оказаться полезным для некоторых высокочувствительных пациентов [33].

Фармакотерапия аллергических заболеваний у детей развивается по двум принципиально различным направлениям: стандартизация (обычно представляется в согласительных документах в виде ступенчатого подхода, в том числе с учетом фенотипа) и разработка новых препаратов в случае отсутствия эффекта от унифицированной терапии. Например, большинство детей, страдающих бронхиальной астмой, достаточно хорошо отвечают на комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами и коротко действующими β_2 -миметиками; для значительно меньшей доли больных необходимо увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов, добавление пролонгированных β_2 -миметиков, антагонистов рецепторов к лейкотриенам. Только 4–5% детей имеют тяжелую резистентную к терапии бронхиальную астму [34]. Именно на последнюю группу больных тратится более чем 50% от общих финансовых затрат на детей с бронхиальной астмой и для них интенсивно разрабатываются инновационные препараты [35]. Так, в клиническую практику введен препарат омализумаб (гуманизированное моноклональное IgG₁ каппа антитело, обладающее способностью связывать иммуноглобулин E), который улучшает контроль бронхиальной астмы у больных с резистентными к терапии формами. Вместе с тем отсроченная безопасность и эффективность этого препарата не определены, а его стоимость исключительно высока. Достаточно большая группа антител, специфичных к интерлейкинам или их рецепторам (анти-IL-5 и анти-IL-5R (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), анти-IL-4R (dupilumab), анти-IL-13 (lebrizumab, tralokinumab), анти-IL-4/IL-13 (pitakinra), анти-TNF- α (golimumab, etanercept)), используется у взрослых с позитивным эффектом, однако должны быть специфические показания к их использованию, обоснованные с точки зрения патофизиологических аномалий.

Подходы к фармакотерапии атопического дерматита аналогичны (step-up и step-down; выделение больных с резистентными формами). Необходимо отметить повышенный интерес исследователей к системной терапии и соответственно поиску новых инновационных препаратов [36]. Проведен ряд клинических исследований с использованием моно-

клональных препаратов (анти-CD20-rituximab, анти-IL-5-mepolizumab, омализумаб), однако до настоящего времени их эффективность остается сомнительной и далека от ожидаемой. Вероятно, далеко не однозначные результаты применения моноклональных препаратов, в том числе и анти-IgE антител, у больных атопическим дерматитом связаны прежде всего с многокомпонентным патогенезом заболевания и преобладанием в определенные периоды тех или иных, зачастую теоретически антагонистичных механизмов. Более изучены и надежны препараты, оказывающие цитостатическое действие, — циклоспорин, азатиоприн, микрофенолят мофетил. Безусловно, заслуживают интереса результаты аллергенспецифической иммунотерапии в случае клинически значимой гиперчувствительности к клещам домашней пыли или березы [37].

Обратной стороной активного введения в фармакотерапию инновационных препаратов, в том числе моноклональных антител, является возникновение аллергических реакций к ним [38]. Жизненная необходимость биологических препаратов, даже в случае аллергических реакций к ним, обуславливает разработку методов десенсибилизации [39].

При ряде аллергических заболеваний (анафилаксия, энтероколит, индуцированный пищевыми белками и т.д.) адекватная помощь возможна только в случае своевременной постановки диагноза, а эффективность лечебно-профилактической помощи определяется, наряду с элиминационными мероприятиями, прежде всего максимально четко спланированными действиями. К сожалению, в Российской Федерации у детей задержка постановки диагноза пищевой анафилаксии в среднем составляет более 4 лет, а введение адреналина при купировании анафилактических реакций осуществляется только у 7% больных [40]. Столь очевидная гиподиагностика анафилаксии у детей и, как следствие, отсутствие адекватного лечения представляют угрозу жизни пациента.

Таким образом, на сегодня детская аллергология представляет собой динамично развивающуюся область медицины, которая быстро трансформирует теоретические достижения в клиническую практику и находится в центре внимания специалистов смежных областей здравоохранения. При этом социальная значимость детской аллергологии постоянно возрастает в связи с тенденцией к росту распространенности аллергических заболеваний, увеличением количества случаев, резистентных к терапии, значительными экономическими потерями, а также пониманием необходимости адекватного подхода к достижениям цивилизации. Перспективы развития детской аллергологии связаны с разработками «омик»-технологий; проведением «неангажированных» клинических исследований, в том числе проспективных; активным введением в практику биомаркеров; созданием

кооперированных клинико-молекулярных баз данных; взаимодействием специалистов в рамках между-

народных исследовательских проектов, позволяющих оптимизировать решение глобальных проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Renz H., von Mutius E., Brandtzaeg P. et al. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol* 2011; 12: 4: 273–277.
2. Jackson M. Allergy: The History of a Modern Malady Paperback. Chicago University Press 2006; 288.
3. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
4. Katz Y., Goldberg M.R., Rajuan N. et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome in cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 3: 647–653.
5. Alley R.B., Berntsen T., Bindoff N.L. et al. Summary for policymakers. In: Solomon S., Qin D., Manning M. et al. Climate change 2007: The physical science basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambridge, UK 2007; 1–18.
6. Trenberth K.E., Jones P.D., Ambenje P. et al. Observations: surface and atmospheric climate change. In: Solomon S., Qin D., Manning M. et al. Climate change 2007: The physical science basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambridge, UK 2007; 235–336.
7. Ziska L.H., Caulfield F.A. Rising CO₂ and pollen production of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*), a known allergy inducing species: implications for public health. *Aust J Plant Physiol* 2000; 27: 893–898.
8. Sicherer S.H., Munoz-Furlong A., Godbold J.H. et al. US prevalence of self reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322–1326.
9. Grundy J., Matthews S., Bateman B. et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 5: 784–789.
10. Mullins R.J. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995–2006. *Med J Aust* 2007; 186: 618–621.
11. Warner J.O. European Food Labelling Legislation — a nightmare for food manufacturers and allergy sufferers alike. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 1: 1–2.
12. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Draft Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. *EFSA J* 2010; 8: 7: 1700.
13. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 67: 969–975.
14. Flohr C., England K., Radulovic S. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 6: 1333–1336.
15. Angelova-Fischer I., Hipler U.C., Bauer A. et al. Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis — from laboratory parameters to clinical scores. *Br J Dermatol* 2006; 154: 6: 1112–1117.
16. Lee E.B., Kim K.W., Hong J.Y. et al. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 2 Pt2: 457–460.
17. Guan W., Zheng J., Gao Y. et al. Leukotriene D4 and methacholine bronchial provocation tests for identifying leukotrieneresponsiveness subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 332–338.
18. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636–645.
19. Castro-Rodriguez J.A. The necessity of having asthma predictive scores in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1311–1313.
20. Papi A., Contoli M., Adcock I.M. et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor κB and c-Jun N-terminal kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1075–1085.
21. Dreyfus D.H. Herpes virus infection and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1278–1286.
22. Radauer C., Nandy A., Ferreira F. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy* 2014; 69: 413–419.
23. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 896–904.
24. Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M. et al. Recombinant allergens: what does the future hold? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 4: 860–864.
25. Пампура А.Н., Конюкова Н.Г., Феденко Е.С. и др. Особенности диагностики сенсибилизации к фруктам семейства Розовых у детей с аллергическими заболеваниями. *Рос аллергол журн* 2012; 1: 66–72. (Pampura A.N., Konjukova N.G., Fedenko E.C. et al. Features of the diagnosis of sensitization to the fruits of the Rose family in children with allergic diseases. *Ros allergol zhurn* 2012; 1: 66–72.)
26. Silverberg J.I., Joks R., Durkin H.G. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy* 2014; 69: 95–103.
27. Deckert S., Kopkow C., Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy* 2014; 69: 37–45.
28. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134–1143.
29. Camous X., Calbo S., Picard D., Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 730–735.
30. Simons E., To T., Moineddin R. et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 2: 201–207.
31. Flohr C., Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 56–61.
32. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8–160.
33. Курбачева О.М., Павлова К.С., Мельникова Е.А. Современный взгляд на проблему сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли. *Рос аллергол журн* 2013; 5: 3–11. (Kurbacheva O.M., Pavlova K.E., Melnikova E.A. The modern view on the problem of sensitization to allergens of house dust mites. *Ros allergol zhurn* 2013; 5: 3–11.)

34. *Bush A., Pedersen S., Hedlin G. et al.* Pharmacological treatment of severe therapy-resistant asthma in children: what can be learnt from where? *Eur Res J* 2011; 38: 947–958.
35. *Sly P.D., Jones C.M.* New and future developments of therapy for asthma in children. In: Carlson KH, Gerritsen J, eds. *European Respiratory Monograph-Paediatric Asthma*. Sheffield, UK: European Respiratory Society 2012; 224–234.
36. *Simon D., Bieber T.* Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 46–55.
37. *Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O. et al.* Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 110–117.
38. *Baldo B.A.* Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunol* 2013; 2: 10: 26333.
39. *Hong D.I., Dioun A.F.* Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 1: 13–19.
40. *Есакова Н.В., Пампура А.Н.* Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. *Рос аллергол журн* 2013; 5: 22–26. (Esakova N.V., Pampura A.N. Food anaphylaxis in children: a retrospective analysis of 53 cases. *Ros allergol zhurn* 2013; 5: 22–26.)

Поступила 06.10.14

Коронарные фистулы

В.М. Субботин, Ю.М. Белозеров, Л.В. Брегель

Иркутская государственная областная детская клиническая больница; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Coronary artery fistulas

V.M. Subbotin, Yu.M. Belozеров, L.V. Bregel

Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow;

Коронарные фистулы классифицируются как аномалии впадения и относятся к большим коронарным аномалиям. Большинство коронарных фистул имеет маленький диаметр, не сопровождаются клиническими симптомами и диагностируются при эхокардиографии или коронарографии, выполненной по иному поводу. Такие фистулы обычно не приводят к осложнениям и исчезают спонтанно. Однако большие фистулы имеют диаметр, превышающий нормальный калибр коронарной артерии в ≥ 3 раза; в этих случаях могут появиться клинические симптомы. Клинические симптомы коронарных фистул могут напоминать различные другие заболевания сердца в зависимости от того, в какую камеру дренируется фистула. Большинство фистул является врожденными. Врожденные коронарные фистулы встречаются как отдельный порок развития или сочетаются с другими пороками сердца, чаще с критическим стенозом легочной артерии либо атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой и стенозами легочных артерий, с тетрадой Фалло, коарктацией аорты, гипоплазией левых отделов сердца. При выборе процедуры лечения учитывается число фистульных сообщений, какой сосуд является питающим, локализация дренажа, степень повреждения миокарда и гемодинамическая значимость шунта, обусловленного наличием фистулы. Целью лечения является облитерация фистулы с сохранением нормального коронарного кровотока. Риск персистенции фистулы должен быть сопоставлен с потенциальным риском осложнений от процедуры коронарографии и закрытия фистулы. Чрескожная катетерная окклюзия коронарных фистул является методом выбора у детей с подходящей анатомией фистульных сообщений и без сочетанных врожденных пороков сердца.

Ключевые слова: дети, коронарная артерия, коронарная фистула, эхокардиография, коронарография, транскатетерная окклюзия.

Coronary artery fistulas are classified as abnormalities of termination and referred to as major congenital anomalies. Most coronary artery fistulas are small, unaccompanied by clinical symptoms, and diagnosed by echocardiography or coronarography performed for an unrelated cause. Such fistulas usually do not cause any complications and can spontaneously resolve. However, larger fistulas are usually ≥ 3 times the size of a normal caliber of a coronary artery and may give rise to clinical symptoms in these cases. The clinical symptoms of coronary artery fistulas may mimic those of various heart diseases depending on which chamber a fistula drains into. Most fistulas are congenital. Congenital coronary artery fistulas may occur as an isolated malformation or be concurrent with other cardiac anomalies, more frequently with critical pulmonary stenosis or atresia with an intact interventricular septum and pulmonary stenoses, Fallot's tetralogy, aortic coarctation, and left heart hypoplasia. When choosing a treatment modality, one should take into account the number of fistula communications, the feeding vessel, localization of drainage, degree of myocardial damage, and hemodynamic relevance of the shunt caused by the presence of a fistula. The goal of treatment is to obliterate a fistula by preserving normal coronary blood flow. The risk for persisting fistula should be balanced with the potential risk of complications related to a procedure of coronarography and fistula occlusion. Percutaneous transcatheter coil occlusion of coronary artery fistulas is the modality of choice in children with the suitable anatomy of fistula communications and without concomitant congenital heart diseases.

Key words: children, coronary artery, coronary artery fistula, echocardiography, coronarography, transcatheter coil occlusion.

Коронарные аномалии включают дефекты отхождения, впадения, хода и структуры венечных артерий. Коронарные фистулы классифицируются как

аномалии впадения и относятся к так называемым большим коронарным аномалиям [1]. Коронарная фистула исходит из венечной артерии и минует капиллярное русло миокарда, впадая в сердечную камеру (коронарно-камерные фистулы) [2] либо в участок системной или легочной циркуляции (коронарная артериовенозная фистула). Патофизиология в обоих случаях является близкой, и поэтому нередко такие аномалии обозначаются объединенным термином «коронарная артериовенозная фистула». Первое описание коронарно-сердечной фистулы, датированное 1865 г., принадлежит W. Krause [3]. Патофизиологическое обоснование этого состояния сделала M. Abbott в 1908 г. Первое успешное хирургическое закры-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:16–22

Адрес для корреспонденции: Субботин Владимир Михайлович — к.м.н., асс. каф. педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, врач отделения ультразвуковой диагностики Иркутской областной детской клинической больницы
Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. той же каф., зав. Центром детской кардиологии и ревматологии указанной больницы 664047 Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100
Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

тие коронарной фистулы было выполнено в 1947 г. G. Bjork и C. Crafoord [4] у пациента с предоперационным диагнозом «открытый артериальный проток».

Анатомия

В норме две коронарные артерии отходят от восходящей аорты и их ветви разделяются дальше, кровоснабжая миокард. Через фистулу возникает обход нормального коронарного русла и прямой сброс крови в сердечные камеры с более низким уровнем давления. Изредка начало фистулы может быть двойным — из системы левой и правой коронарной артерий.

Нормальные тонкостенные сосуды уровня артериол могут дренироваться в сердечные полости, а венозные коммуникации (тебезиевы вены) — в правое предсердие. Эти мелкие сосуды не производят существенного обкрадывания коронарного кровотока и не создают коммуникаций фистульного типа. Фистулы могут быть маленькими либо большими и имеют тенденцию к росту с течением времени. При этом коронарный сосуд, в котором возникла фистула, может быть различной формы (аневризматическими либо эктатическими).

Коронарные фистулы бывают врожденными (большинство случаев) и приобретенными. Врожденные коронарные фистулы могут быть отдельным пороком развития либо сочетаются с другими пороками сердца, чаще с критическим стенозом легочной артерии либо атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой и стенозами легочных артерий, с тетрадой Фалло, коарктацией аорты, гипоплазией левых отделов сердца.

Специфическим вариантом коронарной фистулы являются коронарно-синусоидные сообщения, которые сопутствуют врожденным порокам сердца, обычно встречаются в сочетании с серьезной обструкцией выводного тракта правого или левого желудочка (атрезия легочного клапана с интактной межжелудочковой перегородкой либо гипоплазия левых отделов с атрезией аорты). При обструкции выводного тракта желудочков фистула может служить целям декомпрессии с ретроградным кровотоком.

Приобретенные формы коронарных фистул могут возникать после миоэктомии межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии либо иссечении мышечного пучка при оперативном лечении тетрады Фалло, как осложнение радиочастотной абляции дополнительных путей, проникающей (или не проникающей) травмы сердца, эндомиокардиальной биопсии, имплантации постоянного кардиостимулятора, вмешательств на коронарных артериях [5, 6].

Фистулы чаще всего начинаются от правой коронарной артерии (40–60%), передней нисходящей артерии (30–60%), огибающей артерии или их комбинации и впадают в венозные камеры сердца или сосуды.

Основные места впадения коронарных фистул — правые отделы сердца (90%), левый желудочек, левое предсердие и коронарный синус.

Эмбриология

Коронарные фистулы формируются как персистирующие синусоидные сообщения в первичной сердечной трубке, которые обеспечивают миокардиальный кровоток в раннем эмбриональном периоде. Другим объяснением их образования может быть нарушение развития дистальных ветвей коронарных артерий.

Когда такие сообщения возникают в сочетании с обструкцией кровотока (например, при атрезии легочной артерии), они являются вариантом фистулы с коронарно-синусоидным сообщением. При таких фистулах часто встречаются ассоциированные пороки, в том числе атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой.

Патофизиология

Пока не предложено четкого разграничения размеров коронарных фистул, входящих в категории малая, средняя и большая фистула. В большей части публикаций авторы разделяют фистулы на большие и маленькие, но подходы к оценке их размеров разные. Основное число коронарных фистул имеет маленький диаметр, не сопровождается клиническими симптомами. Поэтому диагноз не может быть установлен по клиническим данным и они диагностируются при эхокардиографии либо коронарографии, выполненной по иному поводу. Такие фистулы обычно не приводят к осложнениям и исчезают спонтанно. При больших фистулах клинические симптомы могут появиться, хотя иногда фистулы остаются клинически бессимптомными [7].

Маленькие коронарные фистулы, как правило, гемодинамически незначимы. Большие фистулы могут вызывать синдром обкрадывания, который ведет к ишемии сегментов миокарда, кровоснабжаемых данной артерией. Патофизиологический механизм при коронарных фистулах заключается в развитии синдрома обкрадывания со снижением коронарного кровотока дистальнее места отхождения фистулы. Этот механизм связан с наличием градиента диастолического давления ухода крови из коронарного русла в принимающую полость с более низким давлением. Если фистула очень большая, то интракоронарное диастолическое перфузионное давление прогрессивно снижается [8]. Коронарный сосуд пытается компенсировать это за счет нарастающей дилатации устья и диаметра питающей фистулу коронарной артерии. Однако постепенно миокард за участком отхождения фистулы начинает страдать от ишемии, которая обычно проявляется в момент физической нагрузки, когда возрастает потребность миокарда

в кислороде. Со временем коронарная артерия, питающая фистулу, все более дилатируется, что приводит к развитию коронарных аневризм, изъязвлению и разрывам интимы, дегенерации меди, присоединению атеросклеротических изменений, отложению кальция, обструкции боковых ветвей, образованию пристеночных тромбов и изредка — разрыву стенки.

Факторы, которые определяют гемодинамическую значимость коронарных фистул, включают ее размер, давление и резистентность принимающей камеры, потенциальное развитие миокардиальной ишемии. Есть описание случаев с застойной сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом [9].

Клинические симптомы коронарных фистул могут напоминать другие заболевания сердца, в зависимости от того, в какую камеру дренируется фистула. Г. Банкл [10] выделяет следующие варианты коронарных фистул:

- 1) анастомоз коронарной артерии с правыми отделами сердца, или артериовенозная фистула (около 90%):
 - а) с правым желудочком;
 - б) с правым предсердием;
 - в) с коронарным синусом;
 - г) с легочной артерией;
- 2) анастомоз коронарной артерии с левыми отделами, или артерио-артериальная фистула (около 10%):
 - а) с левым предсердием;
 - б) с левым желудочком.

Эпидемиология

Коронарные фистулы составляют 0,2–0,4% от всех врожденных пороков сердца и примерно половину врожденных коронарных аномалий. Осложнения коронарных фистул встречаются у 11% пациентов с этим пороком в возрасте до 20 лет и у 35% пациентов старше 20 лет [11]. Коронарные фистулы могут встречаться у лиц любого возраста, но обычно диагностируются в раннем детстве при появлении шумов в сердце, которые могут сочетаться с признаками коронарной недостаточности. Заметных половых различий среди пациентов не выявлено. При проведении коронарографии более 33 000 пациентам коронарная фистула была обнаружена у 0,1%. Большинство фистул имеет одно сообщение, однако встречаются множественные фистулы [12].

Клинико-anamнестические данные

Крайне редко врожденные коронарные фистулы проявляются антенатально. Описан случай диагностики фистулы между левой коронарной артерией и правым желудочком у плода на 28-й нед гестации с последующим развитием водянки плода. Ребенок умер в 1-е сутки после рождения [13]. Об аналогич-

ном наблюдении сообщили N. Cetiner и соавт. [14].

Большинство детей с маленькими коронарными фистулами не имеют клинических симптомов; если фистулы имеют средний либо большой размер, при физикальном обследовании может выслушиваться стойкий шум. У младенцев встречаются клинические эквиваленты стенокардии, которые включают в себя возбудимость, потливость, тахикардию. У большинства больных в возрасте 2–3 мес, когда снижается легочное сосудистое сопротивление, появляются симптомы сердечной недостаточности — утомляемость и потливость при кормлении, свистящее дыхание, эпизоды бледности и плохая прибавка массы. Таким образом, в младенческом возрасте эти заболевания могут проявляться симптомами сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом.

У пациентов более старшего возраста могут также встречаться симптомы застойной сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом, аритмии, синкопе и изредка — признаки эндокардита. При больших фистулах наблюдаются симптомы сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом, одышка при нагрузке, стенокардия, слабость, сердцебиение.

Физикальные данные

Постоянный шум над областью сердца, который отмечается при средних и больших фистулах, напоминает шум при открытом артериальном протоке, но выслушивается ниже у левого края грудины. Кроме позднесистолического, шум может иметь ранний и средний диастолический компонент, достигая пика в начале — середине диастолы. Тогда как для открытого артериального протока характерен пик шума во время систолы. Если фистула соединяется с левым желудочком, то может выслушиваться ранний диастолический шум, а также умеренный либо слабый шум в период поздней систолы. Сердечные тоны чаще приглушены. При больших фистулах на верхушке может выслушиваться шум недостаточности митрального клапана.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводится с другими коронарными аномалиями, инфарктом миокарда, открытым артериальным протоком, перфорацией аневризмы синуса Вальсальвы, надгребешковым дефектом межжелудочковой перегородки, регургитацией с легочного клапана.

Лабораторная диагностика

Специальных лабораторных признаков, характеризующих коронарные фистулы, нет. Возможно повышение уровня кардиальных ферментов либо натрийуретического пептида в крови при выраженной сердечной недостаточности.

Диагностические инструментальные исследования

Рентгенограмма грудной клетки обычно нормальная, за исключением случаев с большими шунтами, при которых возникает кардиомегалия. В таких случаях возможно появление признаков венозного застоя и интерстициального отека.

Данные электрокардиографии также обычно нормальные. Однако при больших фистулах возможны сдвиги показателей ЭКГ, вызванные перегрузкой объемом левого желудочка и левого предсердия. Изредка, при развитии обкрадывания коронарного кровотока, появляются признаки ишемии миокарда и аритмии.

Эхокардиография является основным диагностическим методом. Она позволяет выявить следующие изменения [15, 16]:

- дилатация левого желудочка и левого предсердия в результате значительного сброса через шунт либо снижения сегментарной/глобальной сократимости миокарда левого желудочка при ишемическом повреждении;
- дилатация питающей шунт коронарной артерии, которая выглядит расширенной (эктатически либо аневризматически) и имеет извилистый ход;
- объемный кровоток через фистулу, который можно обнаружить с помощью цветового картирования в истоке либо по ходу сосуда;
- признаки дренирования фистулы, обычно в правый желудочек;
- ретроградный голодиастолический поток в нисходящей аорте при фистулах большого диаметра с объемным сбросом;
- цветовое окрашивание струи в сердечную камеру без значительной дилатации коронарной артерии при маленьких коронарных фистулах;
- дилатация коронарного синуса, если фистула впадает в коронарный синус.

По данным М. Хіе и соавт. [17], эхокардиография является не менее точным методом диагностики, чем селективная коронарография и диагностика во время оперативного вмешательства.

Катетеризация сердца остается методом выбора для исследования структуры и характера кровотока в коронарных артериях. Выполняется также селективная коронарография [18].

Полное и достоверное изображение коронарных артерий может быть получено с помощью трехмерной магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая также уточняет характеристику функции коронарных артерий. Однако пространственное изображение может быть неполным и дистальное расположение и впадение коронарных фистул не всегда видно [19]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) обладает лучшими возможностями для обнаружения коронарных фистул при полной трехмерной реконструкции сердца и сосудов, в том числе при

дистальной локализации коронарных фистул [20].

Стрессовая сцинтиграфия с таллием может также использоваться для обнаружения очагов миокардиальной ишемии в результате функционирования коронарных фистул.

Осложнения коронарных фистул

Маленькие фистулы остаются клинически бессимптомными и распознаются при обычной эхокардиографии либо на аутопсии. Такие фистулы могут закрываться спонтанно, но иногда со временем дилатируются [21]. Большие фистулы обычно имеют тенденцию к прогрессивному расширению.

Фистулы могут привести к ряду осложнений, таких как:

- ишемия миокарда;
- разрыв папиллярной мышцы митрального клапана вследствие хронической ишемии;
- ишемическая кардиомиопатия;
- застойная сердечная недостаточность вследствие перегрузки объемом;
- внезапная сердечная смерть;
- вторичное поражение аортального клапана;
- вторичное поражение митрального клапана;
- нарушение сердечного ритма/проводимости;
- ранний атеросклероз коронарных артерий.

Принципы наблюдения

В детстве большинство пациентов с коронарными фистулами не имеют клинических проявлений, хотя некоторые жалуются на одышку при нагрузке, утомляемость, признаки застойной сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Изредка больных беспокоят сердцебиение, стенокардия (или ее эквиваленты) или симптомы коронарной недостаточности при физической нагрузке. По этому поводу назначается симптоматическое лечение, проводится обследование по уточнению анатомии и функции коронарных фистул, выполняется оперативная коррекция. Маленькие фистулы могут закрываться спонтанно [21].

У больных с маленькими фистулами и отсутствием клинических симптомов требуется регулярное мониторирование состояния. В большинстве случаев фистулы со временем постепенно увеличиваются, и в дальнейшем необходимо проводить оперативное лечение. У пациентов повышен риск вторичного бактериального эндокардита и аритмии, указанные осложнения также требуют распознавания и специального лечения.

Если у бессимптомного педиатрического пациента диаметр питающей фистулы коронарной артерии ≥ 5 мм и/или диаметр устья фистулы > 2 мм, ее следует закрыть как можно быстрее во избежание развития осложнений. Для больных с размерами питающей артерии менее 5 мм и устья фистулы менее 2 мм пред-

почтительной является тактика динамического консервативного наблюдения [22].

Диагностическая коронарография должна быть выполнена в начале наблюдения за ребенком. Задачей первичной коронарографии является определение гемодинамической значимости и детальная анатомическая оценка коронарных аномалий, особенно истока фистул, характера их хода, наличие или отсутствие сужений и локализация дренирования [23].

При выборе процедуры лечения учитывается число фистульных сообщений, локализация дренажа, какой сосуд является питающим, степень повреждения миокарда и гемодинамическая значимость шунта, обусловленного наличием фистулы. Целью лечения является облитерация фистулы с сохранением нормального коронарного кровотока. Риск персистенции фистулы должен быть сопоставлен с потенциальным риском осложнений от процедуры коронарографии и закрытия фистулы [24, 25].

Определение показаний к лечебной транскатетерной окклюзии коронарной фистулы

С учетом естественного прогрессивного увеличения фистул со временем и постепенно возрастающих рисков тромбоза, эндокардита, разрыва измененной коронарной артерии, из которой исходит фистула, целесообразна тактика закрытия любых существующих коронарных фистул. Однако в ситуациях пограничного риска (маленькие фистулы) целесообразно обеспечить регулярное наблюдение с помощью эхокардиографии или коронарографии для распознавания дилатации питающего фистулу сосуда у бессимптомных пациентов.

Чрескожная катетерная окклюзия коронарных фистул является методом выбора у детей с подходящей анатомией фистульных сообщений и без сочетанных врожденных пороков сердца [26]. У пациентов с объемными фистулами, множественным дренированием фистул и с большими коронарными аневризмами транскатетерная окклюзия не всегда является оптимальным методом лечения.

Процедура транскатетерной окклюзии производится с помощью спиралей либо других типов устройств, таких как: съемные баллоны, коронарные стенты с лекарственным покрытием, окклюдеры Амплатцер для артериального протока (Amplatzer ductal occluder — ADO), сосудистые окклюдеры типа Амплатцер (Amplatzer vascular plug — AVP) [27]. Нередко требуется установка не одного, а нескольких окклюдеров. Для закрытия коронарных фистул среднего и большого диаметра наиболее подходящим является окклюзирующее устройство для закрытия артериального протока ADO [22].

Закрытие коронарных фистул должно проводиться опытным специалистом, владеющим как коронарографией, так и установкой окклюзирующих

устройств. До настоящего времени в медицинской литературе описываются отдельные случаи закрытия коронарных фистул или приводится анализ небольших групп пациентов. Результаты интервенционных процедур сопоставимы с результатами хирургических вмешательств и не имеют сопутствующих осложнений, связанных с искусственным кровообращением и/или стернотомией.

Осложнения транскатетерной окклюзии

В литературе опубликованы данные по транскатетерной окклюзии коронарных фистул у взрослых пациентов. При этом встречались такие осложнения, как миграция устройства, реканализация фистулы, формирование коронарного тромба, ишемия или инфаркт миокарда. Хотя характер потенциальных осложнений у детей вероятно не отличается от взрослых, особенности длительного наблюдения (до настоящего времени недостаточно изучены) имеют отличительные черты в связи с продолжающимся ростом ребенка.

Хирургическое лечение

Показания для хирургического лечения такие же, как для интервенционных вмешательств. Некоторые фистулы имеют анатомическое строение, более подходящее для хирургического лечения, чем для транскатетерной эмболизации. Это относится к коронарным фистулам со множественным соединением с камерами сердца, с извилистым ходом, с наличием острых углов по ходу фистулы, что делает трудным либо невозможным использование катетера. При выборе тактики хирургического лечения необходимо оценивать сопутствующую коронарную патологию, которая часто возникает на фоне врожденных коронарных фистул. При закрытии коронарной фистулы и наличии фибрилляции предсердий, атриомегалии и относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов целесообразно использовать методы, направленные на коррекцию нарушений ритма сердца и клапанной патологии [28].

Хирургическое лечение проводится обычно с использованием срединной стернотомии и искусственного кровообращения. Для определения топике питающей артерии и места дренажа фистулы очень важно во время оперативного вмешательства осуществлять чреспищеводную эхокардиографию.

Как при транскатетерной окклюзии, так и при хирургической коррекции положительным результатом является регрессия дилатации коронарного сосуда и полная окклюзия фистулы [29]. Обычная физическая активность больных не ограничивается, однако занятия спортом следует запретить, так как пациенты с коронарными фистулами имеют повышенный риск аритмий и внезапной сердечной смерти.

Медикаментозное лечение

Самым обоснованным лечением является интервенционное либо хирургическое закрытие фистул. Медикаментозная терапия показана не у всех больных, ее необходимо проводить детям с сердечной недостаточностью и/или коронарной недостаточностью на период, пока не будет выполнено закрытие фистулы [30]. Все пациенты должны заботиться о гигиене полости рта ввиду повышенного риска бактериального эндокардита. Профилактика бактериального эндокардита требуется пациентам, у которых коронарные фистулы ассоциированы с цианотичными пороками сердца, и не требуются тем, у кого фистулы являются самостоятельным заболеванием.

Долговременное наблюдение

После выписки из стационара необходимо динамическое наблюдение для уточнения наличия

ишемического повреждения миокарда и/или рецидива фистулы. Больные, перенесшие оперативное или транскатетерное вмешательство, особенно те, у которых имела место ишемия миокарда, должны наблюдаться с регулярным проведением ЭКГ-стресс-теста либо коронарографии. Таким пациентам требуется назначение поддерживающих доз дезагрегантов и, возможно, антикоагулянтов в первые 6 мес после оперативного вмешательства, до тех пор пока на подвергавшейся операционной травме эндотелиальной поверхности не произойдет реэнтелизация. У пациентов с персистирующими коронарными аневризмами требуется длительный прием дезагрегантов. Если фистулы сочетаются с цианотичными врожденными пороками сердца, пациент должен получать профилактику бактериального эндокардита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gowda R.M., Vasavada B.C., Khan I.A. Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2006; 8: 107: 1: 7–10.
2. Ahmad T., Pasarad A.K., Kishore K.S., Maheshwarappa N.N. Huge aneurysm and coronary-cameral fistula from right coronary branch: First case. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014; PMID: 25249660.
3. Krause W. Über den Ursprung einer accessorischen a. coronaria aus der a. pulmonalis. *Z Ratl Med* 1865; 24: 225–227.
4. Biorck G., Crafoord C. Arteriovenous aneurysm on the pulmonary artery simulating patent ductus arteriosus botalli. *Thorax* 1947; 2: 2: 65–74.
5. Kim K.I., Lee W.Y., Ko H.H. et al. Right coronary artery fistula and occlusion causing myocardial infarction after blunt chest trauma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47: 4: 402–405.
6. Said S.A., Schiphorst R.H., Derksen R., Wagenaar L.J. Coronary-cameral fistulas in adults: Acquired types (second of two parts). *World J Cardiol* 2013; 5: 12: 484–494.
7. Sharma U.M., Aslam A.F., Tak T. Diagnosis of coronary artery fistulas: clinical aspects and brief review of the literature. *Int J Angiol* 2013; 22: 3: 189–192.
8. Schamroth C. Coronary artery fistula. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 6: 523–533.
9. Awasthy N., Radhakrishnan S., Iyer K.S., Goel A. Coronary artery fistula to pulmonary artery: coronary-dependent pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 2: 716.
10. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. Пер. с англ. М: Медицина 1980; 312. (Bankl G. Congenital malformations of the heart and great vessels. Translated from English. M: Medicine 1980; 312.)
11. Huhn G., Fassbender D., Gleichmann U. Congenital arteriovenous fistula of the coronary arteries in adults: 12 personal cases, a review of the literature, discussion of treatment possibilities. *Z Kardiolog* 1989; 78: 7: 435–440.
12. Brussee H., Gasser R. Coronary Artery Fistula *N Engl J Med* 2000; 342: 4: 334–342.
13. Oztunc F., Gokalp S., Yuksel M.A. et al. Prenatal diagnosis of left coronary artery to right ventricle fistula. *J Clin Ultrasound* 2014; doi: 10.1002/jcu.22215.
14. Cetiner N., Altunyuva Usta S., Akalin F. Coronary arteriovenous fistula causing hydrops fetalis. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014; 2014: 487281. doi: 10.1155/2014/487281.
15. Almeida I., Caetano F., Trigo J. et al. Transthoracic echocardiography in the diagnosis of coronary fistula. *Rev Port Cardiol* 2014; doi: 10.1016/j.repc.2014.01.008.
16. Yoon J.Y., Lee S.H. An incidentally detected huge coronary arteriovenous fistula: Comprehensive evaluation using non-invasive imaging modalities. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 5: 404–406. doi: 10.1016/j.jcct.2014.07.004.
17. Xie M., Li L., Cheng T.O. et al. Coronary artery fistula: Comparison of diagnostic accuracy by echocardiography versus coronary arteriography and surgery in 63 patients studied between 2002 and 2012 in a single medical center in China. *Int J Cardiol* 2014; doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.198.
18. Feltes T.F., Bacha E., Beekman R.H. et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 22: 2607–2652.
19. Hascoet S., Combelles S., Acar P. Cardiac computed tomography of multiple coronary arteries to right ventricle fistulas in a newborn with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Can J Cardiol* 2014; 30: 2: 247.
20. Shen Y., Li R., Fan Z., Zhang N. Demonstration of coronary artery fistula between the left circumflex coronary artery and right ventricle using echocardiography and multidetector CT. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; doi: 10.5152/akd.2014.5667.
21. Yilmazer M.M., Demir F., Yolbas I., Bilici M. Spontaneous closure of a symptomatic coronary artery fistula just within a few days of newborn period. *Congenit Heart Dis* 2014; 9: 1: E27–E30.
22. Wang C., Zhou K., Li Y. et al. Percutaneous transcatheter closure of congenital coronary artery fistulae with patent ductus arteriosus occluder in children: focus on patient selection and intermediate-term follow-up results. *J Invasive Cardiol* 2014; 26: 7: 339–346.
23. Wang S.S., Zhang Z.W., Qian M.Y. et al. Transcatheter closure of coronary arterial fistula in children and adolescents. *Pediatr Int* 2014; 56: 2: 173–179.
24. Reeves E.R., Jahromi B.S., Ling F.S. Coil embolization of a coronary artery to left ventricular fistula using detachable coils. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 1: 155–158.

25. Kasar P., Kotecha M., Vimala J. et al. Management of coronary artery fistulas in current era. *Ann Pediat Cardiol* 2010; 3: 224–225.
26. Wang J.K., Wu M.H., Ling M.T., Chiu S.N. Transcatheter treatment of coronary artery fistula using a variety of devices. *Cardiol Young* 2010; 20: 400–401.
27. Wiegand G., Sieverding L., Kaulitz R., Hofbeck M. Transarterial and transvenous approach for transcatheter closure of a large coronary artery fistula with the Amplatzer vascular plug. *Pediat Cardiol* 2009; 30: 2: 172–175.
28. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. и др. Опыт лечения врожденных коронарно-сердечных фистул в сочетании с нарушениями ритма сердца. *Анналы аритмологии* 2013; 1: 52–60. (Boqueria L.A., Boqueria O.L., Biniashvili M.B. et al. Experience in the treatment of congenital coronary heart fistula combined with cardiac arrhythmias. *Annaly aritmologii* 2013; 1: 52–60.)
29. Sugawara M., Oguma F., Hirahara H. Pediatric case of congenital coronary artery fistula; surgical result and late changes in coronary artery aneurysm. *Kyobu Geka* 2014; 67: 7: 544–548.
30. Hernández M., Carretero J.M., Prada F. Propranolol as a treatment for multiple coronary artery micro-fistulas. *Cardiol Young* 2014; 24:1–4.

Поступила 12.11.14

Гипофосфатазия у детей: проблемы диагностики и перспективы лечения

П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Hypophosphatasia in children: Diagnostic problems and treatment prospects

P.V. Novikov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены новейшие данные по гипофосфатазии у детей. Отражены результаты генетических исследований, вопросы патогенеза, клинических проявлений заболевания, вопросы классификации, лечения и профилактики. Особое внимание обращено на возможности клинических испытаний новых, генно-инженерных средств для патогенетической терапии гипофосфатазии — ферментозаместительной терапии.

Ключевые слова: дети, гипофосфатазия, моногенные болезни, щелочная фосфатаза, патогенетическое лечение, ферментозаместительная терапия, асфотаза альфа.

The paper gives up-to-date information on hypophosphatasia in children. It represents the results of genetic studies, the pathogenesis, clinical manifestations, classification, treatment, and prevention of the disease. Particular emphasis is placed on whether clinical trials of novel biological agents for the pathogenetic therapy of hypophosphatasia (enzyme replacement therapy) may be conducted.

Key words: children, hypophosphatasia, monogenic diseases, alkaline phosphatase, pathogenetic therapy, enzyme replacement therapy, asfotase alfa.

Гипофосфатазия (фосфаэтаноламинурия) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации скелета (главным образом, костей и зубов) и дефицитом активности сывороточной и неспецифической тканевой (печень, кость, почки, легкие, кишечник) щелочной фосфатазы вследствие инактивирующей мутации в гене *ALPL* [1, 2]. Впервые описана J. Rathbun в 1948 г. [3]. Согласно оценочным данным, распространенность гипофосфатазии составляет 1/300 000 в Европе и 1/100 000 в Канаде.

Генетические данные

Тяжелые формы заболевания — перинатальная и инфантильная — имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, в отношении других форм — детской и взрослой — типы наследственной передачи не установлены [4]. У гетерозигот тяжелых аутосомно-рецессивных форм заболевания клинические проявления обычно отсутствуют, но часто при биохимическом обследовании обнаруживается умеренное снижение активности щелочной фосфатазы крови и/или повышенная экскреция с мочой фосфоэтанол-

амина [5]. Следует отметить, что описаны случаи с предполагаемым доминантным типом наследственной передачи. При этом развиваются, как правило, легкие, субклинические формы патологии [6].

Тяжелые и среднетяжелые клинические формы гипофосфатазии обусловлены мутациями в гене тканевонеспецифической щелочной фосфатазы (ген *ALPL*). Этот ген локализован на хромосоме 1p36.1 — p34 [7], имеет размер более 50 Кб, состоит из 12 экзонов [8] и тесно сцеплен с геном Rh-фактора [9]. Внедрение современных генных технологий позволило идентифицировать более 280 типов мутаций в гене *ALPL* у больных с гипофосфатазией, что дало возможность лучше понять клиническую вариабельность заболевания [10, 11]. Большинство мутаций представлено миссенс-мутациями, однако обнаружены нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания и др. [12]. Некоторые из этих мутаций были найдены в семьях с летальной гипофосфатазией и выявлены в процессе проведения пренатальной диагностики [13, 14]. Генетические методы и технологии позволяют не только провести пренатальную диагностику заболевания, но также и подтвердить диагноз [15]. Предполагают существование по меньшей мере трех аллелей, сочетание которых обуславливает различные варианты патологии [16].

Патогенез

Снижение активности щелочной фосфатазы в костной ткани приводит к генерализованной деминерализации, особенно в зонах роста (метафизы),

© П.В. Новиков, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:23–26

Адрес для корреспонденции: Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

из-за невозможности использования минеральных солей; наблюдается повышенная экскреция с мочой фосфоэтаноламина и пирофосфата. Причина накопления фосфоэтаноламина в крови и моче остается неясной. Одно из объяснений состоит в том, что фосфоэтаноламин представляет собой естественный субстрат в тканях, который гидролизуеться щелочной фосфатазой для высвобождения фосфатных ионов. Вследствие недостатка щелочной фосфатазы фосфоэтаноламин гидролизуеться недостаточно, накапливается в крови и выделяется с мочой [17]. Гиперкальциемия обусловлена тем, что абсорбированный кальций не используется для минерализации костного матрикса и накапливается в крови. При почечной недостаточности развивается гиперфосфатемия.

Клиническая характеристика

Гипофосфатазия отличается выраженной клинической вариабельностью — от тяжелой перинатальной формы, характеризующейся мертворождением или ранней гибелью детей с тяжелыми дыхательными расстройствами, дефектами внутриутробной минерализации скелета и патологическими переломами, до остеомалиции, развивающейся в старшем детском возрасте и у взрослых [1, 4, 18]. Манифестация заболевания может наблюдаться в любом возрасте [19].

В зависимости от типа мутации, способа наследования и сроков манифестации заболевания выделяют 6 главных клинических форм [20]:

1) перинатальная летальная; 2) пренатальная доброкачественная; 3) инфантильная; 4) детская; 5) взрослая; 6) одонтогипофосфатазия.

Для наиболее тяжелых форм, начинающихся внутриутробно или в раннем неонатальном периоде, характерны остеомалиция с тяжелыми деформациями скелета (конечностей, пальцев, ребер, позвоночника) по типу рахитоподобных, выраженные изменения основания черепа, расширение черепных швов, увеличение родничков, отсутствие окостенения костей черепа, тяжелое общее состояние, связанное с гиперкальциемией (мышечная гипотония, рвота, дегидратация, анорексия, повышенная нервная возбудимость, дыхательные расстройства, запоры). Возможна внутриутробная гибель плода, а также гибель детей в раннем неонатальном периоде вследствие выраженных дыхательных расстройств. Обычно это наступает в первые несколько часов или дней (ранняя постнатальная летальность) [21].

Инфантильная форма проявляется в первые 6 месяцев жизни и характеризуется рахитическими изменениями скелета, краниосиностозом, деформациями грудной клетки, апноэ, судорогами (V_D -зависимыми), мышечной слабостью или миопатией, болями, нефрокальцинозом и преждевременной смертностью [19, 22]. Развивающаяся после года детская форма гипофосфатазии характеризуется задержкой роста, деформаци-

ями костей нижних конечностей, преждевременной потерей зубов [4]. Крайне редко наблюдается спонтанное улучшение состояния [23]. У беременных женщин нередко наблюдаются преждевременные роды. Интеллект больных детей обычно сохранен.

Взрослая форма отличается поздней манифестацией и более легким течением. Костные деформации, сходные с рахитическими (чаще по типу genu valgum) вследствие остеомалиции, развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Могут наблюдаться псевдопереломы или истинные переломы при минимальной травме, при этом часто беспокоят мышечные боли и боли в суставах [24, 25]. Преимущественно поражаются нижние конечности, походка больных нарушена, длина тела уменьшена. Нередко обнаруживается краниостеноз, обусловленный преждевременным окостенением черепных швов. Встречаются хондрокальциноз и псевдоподагра, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, артропатии [1]. Грудная клетка уменьшена в объеме за счет укорочения ребер. Особенностью аллельного варианта гипофосфатазии — одонтогипофосфатазии — является манифестация заболевания в виде нарушения минерализации дентина зубов и ранней патологии зубочелюстной системы. Патогномоничным признаком считается преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов в анамнезе. Часто молочные зубы выпадают в возрасте 3 лет. Данный вариант болезни может у взрослых проявляться остеопорозом, повышенной ломкостью костей, ранним выпадением зубов [26].

Существуют варианты заболевания, протекающие бессимптомно, у больных выявляется только сниженная активность щелочной фосфатазы в крови. В более легких случаях гипофосфатазии скелетные изменения развиваются через несколько недель или месяцев после рождения. Чем позже после рождения манифестирует заболевание, тем менее выражены поражения скелета. Кости черепа хорошо минерализованы. Кортикальная часть диафизов длинных трубчатых костей может быть остеопоротичной и истонченной.

Данные лабораторных и функциональных методов исследования

При биохимическом определении активности щелочной фосфатазы обнаруживается снижение ее активности в лейкоцитах и сыворотке крови (до 3–4 ЕД на 100 мл плазмы при норме 11–20 ЕД на 100 мл), хрящах, костях, слизистой оболочке кишечника, печени, а также выявляется повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой до 12–14 мг/сут (в норме у здоровых лиц фосфоэтаноламин в моче не определяется). Обычно наблюдается снижение активности щелочной фосфатазы в плазме крови в 3–20 раз по сравнению с нормой. Уровень кальция в крови повышен, особенно при ранних формах заболевания, а уровень

фосфора — нормален. У грудных и маленьких детей уровень кальция может оставаться нормальным.

Рентгенография костей позволяет обнаружить скелетные деформации и признаки остеомалиции, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей. При тяжелом поражении новорожденного большинство костей рентгенологически не определяется вследствие их малой минерализации [27].

Гистоморфометрические исследования, проведенные у ряда больных с гипофосфатазией, показали нормальное расположение трабекул и тонкие слои остеонной ткани [28]. В отдельных случаях при экскреторной урографии выявляется нефрокальциноз.

Критерии диагноза

Основными критериями диагноза являются:

- снижение активности щелочной фосфатазы крови,
- низкая активность щелочной фосфатазы в тканях (кости, почки, печень),
- повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой,
- деформации скелета.

Дифференциальный диагноз проводится с фосфатдиабетом, синдромом Фанкони, первичными и вторичными тубулопатиями, несовершенным остеогенезом и др. Расширенные размеры большого родничка, которые встречаются при гипофосфатазии, могут ошибочно рассматриваться как проявления витамин D-дефицитного рахита с назначением препаратов кальция и витамина D [29]. Основные дифференциально-диагностические биохимические признаки представлены в таблице.

Лечение

До недавнего времени отсутствовали какие-либо специфические патогенетические препараты для лечения гипофосфатазии. У больных с гипофосфатазией использовались фосфаты, назначался кальцитонин как в виде инъекций (в зависимости от возраста и массы тела ребенка от 7 до 15 МЕ в сутки), так и интраназально (миокальцик). Однако большинство

предпринимаемых попыток, включая инфузии щелочной фосфатазы, трансплантации костного мозга, препарата терипаратида, оказывались безуспешными [30]. При необходимости проводилась ортопедическая коррекция костных деформаций и переломов. У детей с краниостенозом в ряде случаев (при повышении внутричерепного давления) возникала необходимость нейрохирургического вмешательства.

Внедрение генно-инженерных технологий в практику активизировало разработки способов ферментозамещающей терапии больных с гипофосфатазией. Недавно были опубликованы данные о клинических испытаниях фазы 2 энзимозамещающей терапии с помощью асфотазы альфа у грудных детей и детей младшего возраста с тяжелыми жизнеугрожающими формами гипофосфатазии. Сообщается о положительных результатах испытаний в виде улучшения рентгенологической картины скелета, функции легких и других физиологических функций [31]. В последующем положительный эффект от лечения асфотазой альфа был получен и другими исследователями [32].

Прогноз

В тяжелых случаях у новорожденных может наступить летальный исход вследствие дыхательных расстройств. Нефрокальциноз и нефросклероз могут привести к нарушению почечных функций и развитию хронической почечной недостаточности.

Профилактика

Предупреждение развития заболевания в семьях базируется на данных медико-генетического консультирования. Генетический риск для sibсов высок и составляет 25%. Для выявления гетерозигот показано исследование активности щелочной фосфатазы у родителей. Аутосомно-доминантный тип наследования может быть установлен при наличии повторных случаев в ряду поколений [13]. В спорадических случаях нельзя исключить спорадическую (новую) мутацию. Для пренатальной диагностики может быть рекомендовано ультразвуковое исследование плода для выявления тяжелых форм патологии, сопровождающихся внутриутробными переломами трубчатых костей.

Таблица. Основные дифференциально-диагностические признаки гипофосфатазии и сходных заболеваний

Показатель	Заболевания				
	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфатдиабет	Несовершенный остеогенез	Синдром Фанкони
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма	↑
Пиридоксальфосфат в крови	↑	↓	↓	»	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	»	»
Кальций и фосфор в крови	↑ или норма	↓	↓	»	↑
Паратгормон в крови	↓ или норма	↑	↑	»	↑
Витамин D в крови	Норма	↓	↑	»	↓

ЛИТЕРАТУРА

1. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 113–127.
2. Orimo H., Goseki-Sone M., Sato P., Shimada T. Detection of deletion 1154–1156 hypophosphatasia mutation using TNSALP exon amplification. *Genomics* 1997; 42: 364–366.
3. Rathbun J.C. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948; 75: 822–831.
4. Whyte M.P. Hypophosphatasia and the alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994; 15: 439–461.
5. Rasmussen H. Hypophosphatasia. In: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S. et al. (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 1983; 1497–1507.
6. Bixler D., Poland C., Brandt I.K., Nicholas N.J. Autosomal dominant hypophosphatasia without skeletal disease. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 14A.
7. Greenberg C.R., Evans J.A., McKendy-Smith S. et al. Infantile Hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.11–34 an prenatal diagnosis using linkage DNA-markers. *Amer J Yum Genet* 1990; 46: 286–292.
8. Weiss M.J., Ray V., Henthorn P.S. et al. Structure of the human liver /bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 1998; 263: 12002–12010.
9. Chodirker B.N., Evan J.A., Lewis M. et al. Infantile hypophosphatasia — linkage with the RH locus. *Genomics* 1987; 1: 3: 280–282.
10. Ukrapong S., Ganapathy S.S., Haidet J., Berkovitz G. Childhood Hypophosphatasia with Homozygous Mutation of ALPL Gene. *Endocr Pract* 2014; 6: 1–9.
11. Mornet E. The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. At http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo-mutations.php. (Accessed 12 August 2010).
12. Silvent J., Gasse B., Mornet E., Sire J.Y. Molecular Evolution of the Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Allows Prediction and Validation of Missense Mutations Responsible for Hypophosphatasia. *J Biol Chem* 2014; 289: 35: 24168–24179.
13. Orimo H., Nakajima Z., Kijima K. et al. First trimester prenatal molecular diagnosis of infantile hypophosphatasia in a Japanese family. *Prenatal Diagnosis* 1996; 6: 559–563.
14. Henthorn P.S., Raducha M., Fedde K.N. et al. Different mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9924–9928.
15. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 40.
16. McKusick V.A. First South-North Human Genome Conference. *Genomics*. 1992; 14: 4: 1121–1123.
17. Андреев И. Энзимные нарушения скелета. В кн.: Врожденные и приобретенные энзимопатии. М1980; 320.
18. Hofmann C., Girschick H., Mornet E. et al. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 10: 1160–1164.
19. Barvencik F., Beil F.T., Gebauer M. et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia — a clinical and histological analysis. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 10: 2667–2675.
20. Whyte M.P. Heritable metabolic and dysplastic bone diseases. *Endocr Metab Clin Noth Am* 1990; 19:133–173.
21. Brun-Heath I., Chabrol E., Fox M. et al. A case of lethal hypophosphatasia providing new insights into the perinatal benign form hypophosphatasia and expression of the ALPL gene. *Clin Genet* 2008; 73: 245–250.
22. Whyte M.P. Hypophosphatasia. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D.(eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 1995; 4095–4112.
23. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Практика 1996; 416.
24. Coe J.D., Murphy W.A., Whyte M.P. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 981–990.
25. Whyte M.P. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1132–1134.
26. Foster B.L., Ramnitz M.S., Gafni R.I. et al. Rare Bone Diseases and Their Dental, Oral, and Craniofacial Manifestations. *J Dent Res* 2014; 93: 7:7S–19S.
27. McKiernan F.E., Berg R.L., Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 7: 1651–60.
28. Amling M., Hahn M., Wening V.J. et al. The microarchitecture of the axis as the predisposing factor for fracture of the base of the odontoid process. A histomorphometric analysis of twenty-two autopsy specimens. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1840–1846.
29. Mohn A., De Leonibus C., de Giorgis T. et al. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr* 2011; 100: 7: e43–e46.
30. Whyte M.P. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192: 190–200.
31. Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman S. et al. Enzyme replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 10: 904–913.
32. Ozono K. Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia. *Clin Calcium* 2014; 24: 2: 257–263.

Поступила 20.10.14

Динамика выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 г.

И.В. Боронина, А.Ф. Неретина, И.Н. Попова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко;
Воронежская областная детская клиническая больница №1

Survival trends for very low and extremely low birth weight infants in the Voronezh Region in 2008 to 2012

I.V. Boronina, A.F. Neretina, I.N. Popova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One

Проведен анализ динамики выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 гг. Изучены официальные статистические данные формы №32 Федеральной службы государственной статистики родовспомогательных учреждений Воронежской области, а также данные ЗАГС о последовательных регистрациях «Медицинских свидетельств о смерти». С 2008 по 2012 г. в Воронежской области в подгруппе детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела отмечено снижение антенатальных потерь. К 2012 г. на фоне увеличения числа живорожденных в группе детей с экстремально низкой массой тела выживаемость их до года увеличилась в 2 раза и достигла 43,4%. В подгруппе детей с очень низкой массой тела при рождении выживаемость до года составила 92,5%. После первичной выписки из стационара не было зарегистрировано случаев смерти детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в области улучшилось качество оказания помощи на этапе ведения беременности и родов, помощь новорожденным в раннем неонатальном периоде, повысился уровень выхаживания маловесных детей в первые месяцы жизни.

Ключевые слова: новорожденные, очень низкая масса тела при рождении, экстремально низкая масса тела при рождении, антенатальные потери, выживаемость, смертность.

The 2008—2012 survival trends were analyzed in very low and extremely low birth weight in the Voronezh Region. The official statistical data of Form No. 32 of the Federal State Statistics Service for Obstetric Facilities in the Voronezh Region and its registry office data on consecutive registration of medical death certificates were examined. In 2008 to 2012, the Voronezh Region showed reduced antenatal losses in the group of very low and extremely low birth weight infants. By 2012, along with an increasing number of live births in a group of extremely low birth weight birth infants, the survival up to 1 year doubled and amounted to as high as 43,4%. That was 92,5% in a group of very low birth weight infants. No deaths were notified among the very low and extremely low birth weight babies after primary hospital discharge. The results of the performed studies suggest that the region exhibited the improved quality of care during pregnancy and labor and care to the newborns in the early neonatal period and the increased levels of nursing care for low birth weight infants during the first months of life.

Key words: newborn infants, very low birth weight and extremely low birth weight, antenatal losses, survival, mortality.

В условиях неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка [1]. С 1 апреля 2012 г. Российская Федерация перешла на принятые международным сообществом критерии определения живорождения (Приказ Министерства здравоохране-

ния и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»).

Объектом особенно пристального внимания является выхаживание детей, родившихся недоношенными, с малой массой тела, поскольку эти дети составляют группу высокого риска по смертности, заболеваемости и формированию инвалидности [2]. В России число публикаций о выживаемости и состоянии здоровья маловесных детей на первом году жизни невелико, а именно эти сведения в значительной мере позволяют оценить эффективность усилий, прилагаемых медицинскими работниками по выхаживанию данной категории детей.

Цель работы: анализ динамики выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 г.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:27–31

Адрес для корреспонденции: Боронина Ирина Владимировна — к.м.н., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Неретина Алла Федоровна — д.м.н., проф. каф. пропедевтики детских болезней и педиатрии того же учреждения
394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Попова Ирина Николаевна — к.м.н., зав. центром анестезиологии и реанимации Воронежской областной детской клинической больницы №1
394024 Воронеж, ул. Бурденко, д. 1

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены официальные статистические данные формы №32 Федеральной службы государственной статистики «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» родовспомогательных учреждений Воронежской области за 2008–2012 гг., а также данные ЗАГС о последовательных регистрациях «Медицинских свидетельств о смерти».

Выживаемость в течение первого года жизни оценивалась путем построения кривых выживаемости по Каплану—Мейеру и сравнения их тестом лог-ранк. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Воронежской области с 2008 по 2012 гг. отмечался рост рождаемости. Число живорожденных детей в 2012 г. по сравнению с 2008 г. увеличилось на 3578 (14%), при этом за пять лет увеличилось как абсолютное число детей, родившихся живыми с очень низкой (1000–1500 г) и экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела (129 младенцев в 2008 г. и 217 — в 2012 г.), так и их доля среди всех живорожденных — 0,54 и 0,86% соответственно (табл. 1).

За прошедшие пять лет в группе детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела отмечено снижение антенатальных потерь: в 2008 г. показатель составил 43,8% (93 ребенка); в 2009 г. — 40,7% (90 детей); в 2010 г. — 40,4% (111 детей); в 2011 г. — 36,6% (106 детей); в 2012 г. — 25,4% (74 ребенка). Подробный анализ антенатальных потерь в подгруппе детей с экстремально низкой массой тела показал, что доля антенатальных потерь составляла 82,8% (77 детей) в 2008 г., 70,5% (75 детей) в 2009 г., 68,1% (94 ребенка) в 2010 г., 65,3% (96 детей) в 2011 г. и 42,9% (52 ребенка) в 2012 г. (рис. 1). В подгруппе детей с массой тела

от 1000 до 1500 г доля антенатальных потерь за 2008–2012 гг. практически не изменилась, оставаясь в пределах 13,4–12,9% (16–22 ребенка).

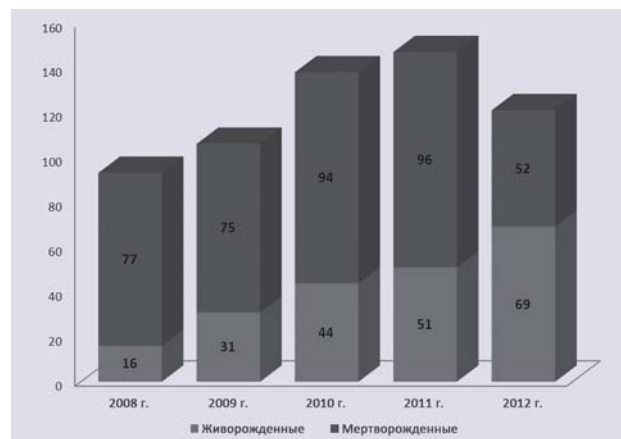


Рис. 1. Число живорожденных и мертворожденных детей с массой тела при рождении менее 1000 г в 2008–2012 гг.

За пять лет выживаемость до выписки из стационара детей с массой менее 1500 г при рождении в Воронежской области увеличилась на 2,2% (с 74,7 до 76,9%). При этом, как представлено в табл. 2 и на рис. 2, в подгруппе младенцев с массой при рождении 1000–1499 г увеличение произошло на 17,8% (с 74,7 до 92,5%), а в подгруппе с массой тела менее 1000 г — на 24,75% (с 18,75 до 43,5%).

Таким образом, в 2008 г. в области живыми родились 16 детей с массой тела при рождении менее 1000 г; 10 (76,9%) из них умерли до 7-х суток жизни, 3 (23%) — на первом месяце жизни. Трое (18,75%) детей были выписаны из стационара и дожили до года. В 2012 г. живыми родились 69 детей с экстремально низкой массой тела; 24 (61,5%) ребенка умерли на первой неделе жизни, 10 (25,6%) — в течение первого месяца жизни, 4 (10,3%) — в первые 3 мес жизни,

Таблица 1. Число детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), родившихся в Воронежской области в 2008–2012 гг.

Показатель	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Родилось живыми всего	21 535	23 107	23 465	23 669	25 113
Родилось живыми детей с ОНМТ, абс. (%)	103 (0,47)	100 (0,43)	164 (0,69)	133 (0,56)	148 (0,59)
Родилось живыми детей с ЭНМТ, абс. (%)	16 (0,07)	31 (0,13)	44 (0,18)	51 (0,21)	69 (0,27)
Родилось мертвыми детей с ОНМТ, абс. (%)	16 (0,07)	15 (0,06)	17 (0,07)	10 (0,04)	22 (0,08)
Родилось мертвыми детей с ЭНМТ, абс. (%)	77 (0,35)	75 (0,32)	94 (0,4)	96 (0,41)	52 (0,2)

Таблица 2. Выживаемость до выписки из стационара детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в 2008–2012 гг. в зависимости от массы тела (%)

	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Дети с массой тела менее 1500 г	74,7	67,9	66,4	72,7	76,9
Дети с массой тела 1000–1499 г	74,7	76	77,5	85,7	92,5
Дети с массой тела менее 1000 г	18,7	32,2	36,3	37,2	43,4

1 (2,6%) ребенок — в возрасте 3,5 мес. Все дети умерли до выписки из стационара. Тридцать (43,4%) детей были выписаны из стационара и дожили до года (рис. 3).

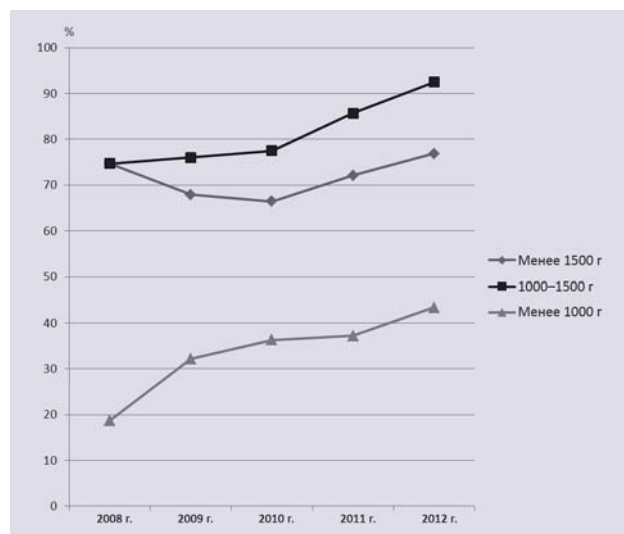


Рис. 2. Динамика выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела до выписки из стационара

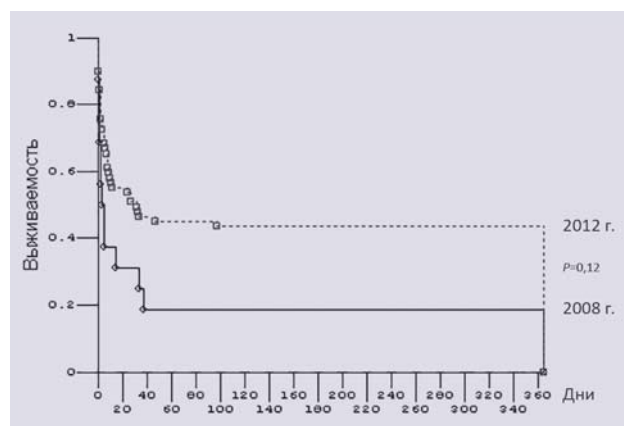


Рис. 3. Выживаемость на первом году жизни детей с экстремально низкой массой тела при рождении

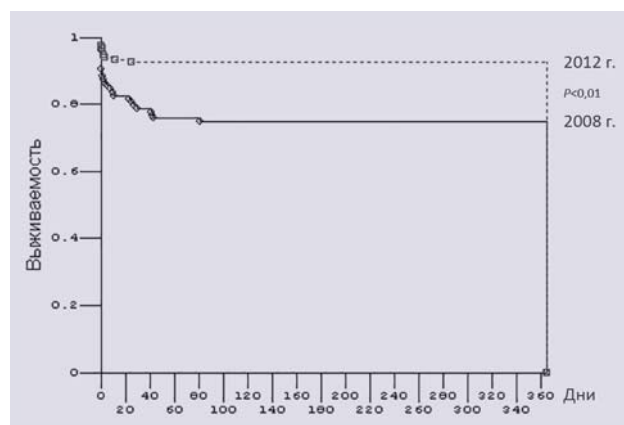


Рис. 4. Выживаемость на первом году жизни детей с очень низкой массой тела при рождении

Что касается детей с массой тела от 1000 до 1500 г, то в 2008 г. из 103 детей, родившихся живыми, умерли 26 (25,3%), в том числе 13 (50%) — умерли в течение первых 7 сут жизни, 8 (30,7%) — в течение первого месяца жизни, 5 (19,3%) — в течение первых 3 мес жизни. Из стационара были выписаны 77 (74,7%) детей, все они дожили до года. В 2012 г. из 148 детей с очень низкой массой тела, родившихся живыми, умерли 11 (7,4%); в том числе 9 (81,8%) — на первой неделе жизни, 2 (12,2%) — в течение первого месяца жизни; 137 (92,5%) детей были выписаны из стационара и все дожили до года (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота преждевременных родов варьирует в различных странах от 5,5% в Финляндии до 11,1% в Австрии и 12% в Соединенных Штатах Америки (среди чернокожего населения США до 17,1%) [3–5]. Доля младенцев, рожденных до 32–33 нед гестации, остается на уровне 1–2% [6], до 28 нед гестации — на уровне 0,4–0,5% [3, 4, 7]. Дети, родившиеся с массой тела до 1500 г, составляют 0,78–1,26% от всех живорожденных [4, 8]. Почти три четверти (71,3%) детей с малой массой тела составляют недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 24–30 нед, остальные 28,7% — недоношенные и доношенные дети с несоответствием массы тела гестационному возрасту [9].

Дети с экстремально низкой массой тела составляют менее 0,5% всех живорожденных [10]. Так, по данным Отдела мониторинга здоровья населения, в 2008–2010 гг. частота рождения детей с очень низкой массой тела в Москве составила 0,8–0,9%, с экстремально низкой массой тела — 0,1–0,3% [9]. При этом показатель смертности у детей с массой тела менее 1000 г на этапе акушерского стационара достигал 50–70% [11, 12].

В последние годы с созданием во многих городах РФ перинатальных центров помощь глубоко недоношенным детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела качественно улучшилась. Благодаря использованию современных высокотехнологичных методов, совместным усилиям акушеров, реаниматологов, неонатологов выживаемость недоношенных детей резко возросла [13].

Трансформация соотношения родившихся живыми и мертвыми в сторону роста доли живорожденных в группе детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, особенно в 2012 г., связана с переходом России на новые критерии регистрации живорожденных, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения, когда свидетельство о рождении получают все дети массой тела от 500 г, появившиеся на свет после 22 нед беременности. В Воронежской области за пять лет произошло трехкратное увеличение доли живорожденных от числа родившихся

с экстремально низкой массой тела: с 17,2% в 2008 г. до 57% в 2012 г. Это сопоставимо с данными по Российской Федерации [8]. Надо отметить, что существенное увеличение числа живорожденных детей в подгруппе с экстремально низкой массой тела при незначительном увеличении числа живорожденных в подгруппе с низкой массой при рождении, вероятно, указывает на достаточно точную регистрацию в Воронежской области детей по массе тела при рождении в течение всех анализируемых лет [8].

Имеющиеся в литературе данные о выживаемости маловесных детей представлены чаще всего выживаемостью до выписки из стационара. При этом показатели разнятся не только от страны к стране, но и по разным медицинским учреждениям и регионам в пределах одной страны. По данным E. Kalimba и D. Ballot, выживаемость детей с экстремально низкой массой при рождении в госпитале Йоханнесбурга (ЮАР) составила 26,5% [14]. S. Kusuda и соавт. сообщают, что выживаемость до выписки из одного из стационаров Японии детей с массой при рождении 1001–1500 г была 97% [15]. По данным M. Ogawa и соавт., выживаемость до выписки из отделения реанимации и интенсивной терапии у детей с массой при рождении 900–999 г составила 84,7%, с массой 700–779 г — 87,3%, с массой 500–599 г — 72,3% [16]. В целом в Японии, согласно данным Медицинского университета Токио, выживают 78,6% детей с экстремально низкой массой при рождении [17].

Результаты лечения и выхаживания младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела

при рождении варьируют в широком диапазоне и зависят от конкретного медицинского учреждения и исходных клинических характеристик новорожденных, характера медицинского обслуживания в различных регионах [12]. По данным Т.Г. Демьяновой и соавт. (2006), младенческая смертность детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, в 1999–2001 гг. достигала 90%. Среди детей с массой тела от 1001 до 1500 г она составляла 85%, а при массе менее 1000 г — 95%. Только 10% младенцев, родившихся глубоко недоношенными, доживали до года [1].

Полученные нами данные говорят о том, что к 2012 г. на фоне увеличения числа живорожденных в подгруппе детей с экстремально низкой массой тела выживаемость их до года увеличилась в 2 раза. Если в 2008 г. выжил каждый пятый ребенок, то в 2012 г. из стационара выписались и дожили до года 43,4% детей. В подгруппе детей с очень низкой массой тела при рождении выживаемость до года составила 92,5%. После первичной выписки из стационара не было зарегистрировано в течение первого года жизни случаев смерти детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой. Можно сделать вывод, что дети выписывались из отделения в удовлетворительном состоянии и затем адекватно наблюдались.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в области улучшилось качество оказания помощи на этапе ведения беременности и родов, помощи новорожденным в раннем неонатальном периоде, повысился уровень выхаживания маловесных детей в первые месяцы жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми первого года жизни. М: Медпрактика-М 2006; 148. (Demyanova T.G., Grigoryants L.Y., Avdeeva T.G., Follow-up of ELWB infant during the first year of their life. Moscow: Medpraktika-M 2006; 148.)
2. Петрова А.С., Захарова Н.И., Нароган М.В. Эффективность современных принципов реанимационной и интенсивной помощи недоношенным с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 1: 25–28. (Petrova A.S., Zakharova N.I., Narogan M.V., Efficiency of current principles of resuscitation and intensive care to extremely low and very low birth weight premature infants. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2012; 1: 25–28.)
3. Lisonkova S., Sabr Y., Butler B. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death. Intern J Obstetr Gynaecol 2012; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03403.x: 1630–1639.
4. Zeitlin J., Szamotulska K., Drewniak N. et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. 2013; DOI: 10.1111/1471-0528.12281: 1356–1365.
5. Заугстад О.Д. Недоношенный ребенок. М: GEOTAR-медиа 2012; 190. (Ola Didrik Saugstad A Premature Baby. Moscow: GEOTAR-Media 2012; 190.)
6. Larroque B., Ancel PY., Marret S. et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet 2008; 371: 813–820.
7. Martin J.A., Osterman M.J.K. Preterm Births — United States, 2006 and 2010. Morbidity and mortality Weekly Report. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention 2013; 62: 3: 136–138.
8. Суханова Л.П. Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения (По данным анализа статистических форм №№ 13, 14, 32). Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2013; 3: <http://vestnik.mednet.ru>. (Sukhanova L.P. Outcome of pregnancy and perinatal losses at new criteria of birth (According to the analysis of the №№ 13, 14, 32 statistical forms)). Electronic scientific journal Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2013; 3: <http://vestnik.mednet.ru>.
9. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 нед. Под ред. Д.О. Иванова, Д.Н. Суркова. СПб.: Информнавигатор 2013; 131. (Characteristics of medical care of infants born at 22–27 weeks of gestation. D.O. Ivanov, D.N. Surkov (eds.). St-Petersburg: Informnavigator 2013; 131.)
10. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: GEOTAR-Медиа, 2008; 749. (Neonatology. National guideline. N.N. Volodin (ed.).

Moscow: GEOTAR-Media 2009; 749.)

11. Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Гридчик А.Л. Перинатальная и младенческая смертность в Московской области. М 2010; 75. (Tamazyan G.V., Zakharova N.I. Gridtchik A.L. Perinatal and infant mortality in Moskow region. Moscow: 2010; 75.)
12. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (По данным анализа статистических форм №№13, 32). Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2010; 4: <http://vestnik.mednet.ru> (Sukhanova L.P., Kuznetsova T.V. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to the analysis of the №№13, 32 statistical forms). Electronic scientific journal Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2010; 4: <http://vestnik.mednet.ru>.)
13. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Перинатальная медицина: от теории к практике. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 5: 4–7. (Baibarina E.N., Degtaryev D.N. Perinatal medicine: from theory to practice. Ros Vestn Perinatol I Pediat 2013; 5: 4–7.)
14. Kalimba E.M., Ballot D.E. Survival of extremely low-birth-weight Infants. SA J Child Health 2013; 7: 1: 13–16.
15. Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I. et al. Morbidity and Mortality of Infants with Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation. Pediatrics 2006; 118: 1130–1138.
16. Ogawa M., Matsuda Y., Kanda E. et al. Survival Rates of Extremely Low Birth Weight Infants and Its Risk Factors: Case-Control Study in Japan. ISRN Obstet Gynecol 2013; 2013: 873563. doi: 10.1155/2013/873563.
17. Itabashi K., Horiuchi T., Kusuda S. Mortality Rates for Extremely Low Birth Weight Infants Born in Japan in 2005. Pediatrics 2009; 123: 2: 445–450.

Поступила 20.11.14

Постнатальная перестройка центральной гемодинамики у детей, рожденных оперативным путем

Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, Л.А. Балыкова

Мордовский республиканский клинический перинатальный центр;
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

Postnatal rearrangement of central hemodynamics in surgically born babies

T.S. Tumaeva, A.V. Gerasimenko, L.A. Balykova

Mordovian Republican Clinical Perinatal Center; N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

Цель: изучить влияние осложненного ante- и интранатального периодов на постнатальную гемодинамическую адаптацию сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных оперативным путем, перенесших гипоксию-ишемию. **Обследованы** 382 доношенных новорожденных. **Основная группа:** 117 детей, рожденных путем кесарева сечения, перенесших гипоксию-ишемию. **Группа сравнения-1:** 150 детей после кесарева сечения без признаков церебральной ишемии. **Группа сравнения-2:** 65 детей от естественных родов, перенесших гипоксию-ишемию. **Контрольная группа:** 50 новорожденных от физиологических беременности и родов. **Всем детям в 1–2-е сут жизни** проводилась эхокардиография с оценкой структурных и гемодинамических показателей по стандартным методикам. **Выявлено** нарушение постнатальной перестройки гемодинамики у всех детей исследуемых групп, особенно рожденных с помощью кесарева сечения и перенесших гипоксию-ишемию; выраженность дезадаптации коррелировала с тяжестью гипоксии-ишемии. **Отмечалась** замедленная редукция дисфункциональных нарушений за пределами раннего неонатального периода у детей, перенесших сочетанное воздействие повреждающих факторов перинатального периода. **Выводы.** Совокупность неблагоприятных факторов ante- и интранатального периода способствует нарушению гемодинамической адаптации сердца. Дети, рожденные путем кесарева сечения и перенесшие гипоксию-ишемию, составляют группу высокого риска по формированию кардиальной патологии в различные возрастные периоды.

Ключевые слова: новорожденные, кесарево сечение, гипоксия-ишемия, сердечно-сосудистая система, легочная гипертензия.

Objective: to investigate the impact of complicated ante- and intranatal periods on postnatal cardiovascular hemodynamic adaptation in surgically born babies who have suffered hypoxia-ischemia. **Patients and methods.** A total of 382 full-term neonatal infants were examined. **A study group** included 117 cesarean born babies who had suffered hypoxia-ischemia. **Comparison Group 1** comprised 150 infants who had been born by cesarean section and had no signs of cerebral ischemia. **Comparison Group 2** consisted of 65 vaginally born babies following hypoxia-ischemia. **A control group** included 50 infants of physiological pregnancy and labor. **In the first 1–2 days of life**, all the neonates underwent EchoCG and determination of structural and hemodynamic parameters by using the standard procedures. **Impaired postnatal hemodynamic rearrangement** was found in all the babies of the examined groups, particular in those who had been born via cesarean section and sustained hypoxia-ischemia; the magnitude of disadaptation correlated with the severity of hypoxia-ischemia. **A delayed reduction of dysfunction** beyond the early neonatal period was noted in babies exposed to a combination of perinatal damaging factors. **Conclusion.** A set of poor ante- and intranatal factors contributes to impaired cardiac hemodynamic adaptation. The babies who have been born via cesarean section and sustained hypoxia-ischemia constitute a group at risk for cardiac abnormality in different age periods.

Key words: neonatal infants, cesarean section, hypoxia-ischemia, cardiovascular system, pulmonary hypertension.

Проблемы, связанные с заболеваемостью перинатального периода, на этапе современного развития медицинской науки по-прежнему актуальны и выходят за рамки чисто медицинских [1, 2]. Ведущими причинами заболеваемости, смертности,

инвалидизации детей остаются гипоксически-ишемические поражения плода и новорожденного [3, 4]. В настоящее время одним из путей снижения перинатальной патологии признано оперативное родоразрешение путем кесарева сечения [5]. Однако кесарево сечение относится к интранатальному фактору риска, воздействие которого на организм новорожденного еще до конца не изучено [5–7]. Состояние детей, извлеченных путем кесарева сечения, характеризуется затяжным периодом адаптации, изменением гормонального статуса, респираторными нарушениями, дисфункцией желудочно-кишечного тракта, что создает высокий риск развития различной патологии [8]. Одним из показателей адекватно протекающей постнатальной адаптации является процесс перестройки центральной гемодинамики, зависящий

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:32–37

Адрес для корреспонденции: Тумаева Татьяна Станиславовна — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра

Герасименко Алексей Валентинович — д.м.н., проф., директор указанного учреждения

430013 Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, д. 18

Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., директор медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, зав. каф. педиатрии

430032 Республика Мордовия, Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15

от течения беременности, типа родов (естественные или оперативные), влияния гипоксии-ишемии, гестационных факторов [9]. **Цель исследования** — изучение влияния осложненного ante- и интранатального периодов на гемодинамическую перестройку сердечно-сосудистой системы у детей из группы высокого риска (рожденных оперативным путем, перенесших гипоксию-ишемию).

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 382 доношенных новорожденных, которые разделены на три исследуемые группы. Основная группа — 117 детей, рожденных путем кесарева сечения, перенесших гипоксию-ишемию в раннем неонатальном периоде. В основной группе выделены две подгруппы: 1-я — дети после планового кесарева сечения, 2-я — дети после кесарева сечения по экстренным показаниям. Группу сравнения-1 составили 150 детей после кесарева сечения без признаков церебральной ишемии в периоде ранней адаптации с аналогичным разделением на две подгруппы. В группу сравнения-2 вошли 65 детей от естественных родов, перенесших гипоксию-ишемию. Из исследования исключали детей с врожденными аномалиями развития, инфекционными процессами, гемолитической и геморрагической болезнью, синдромальной формой патологии. Контрольная группа — 50 новорожденных от физиологичных беременности и родов с оценкой по шкале Апгар не менее 8/8 баллов.

Комплексное обследование новорожденных включало эхокардиографию, проведенную на ультразвуковой диагностической системе «Toshiba APLIO MX» (Япония) мультисекторным датчиком 5–9 МГц, с применением спектральной доплерографии и цветового картирования в стандартных эхокардиографических позициях. Размеры полостей сердца оценивались с учетом массоростовых показателей. Количественные методы включали определение среднего давления в легочной артерии (МРАР) по методу А. Kitabatake и соавт. (1983), основанному на вычислении отношения времени ускорения потока (АТ) в выходном отделе правого желудочка к времени изгнания потока (ЕТ) в режиме импульсно-волнового доплера [10]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica. Количественные показатели подвергались стандартному анализу по критерию Стьюдента с расчетом средней арифметической ($M \pm m$); для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 . Корреляционный анализ осуществляли с использованием критерия линейной корреляции Пирсона в случае, если обе выборки имели нормальное распределение и линейную зависимость. В противном случае использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины, родившие оперативным путем, а также матери детей, перенесших гипоксию-ишемию, имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Совокупность патологического течения беременности, соматической патологии, чаще хронической, способствовала развитию внутриутробной гипоксии и/или острой асфиксии в родах, что позволило отнести детей, включенных в исследование, в группу риска по развитию перинатальной патологии. Клиническая характеристика детей представлена в табл. 1. Признаки ишемически опосредованного поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных были полиморфны, неспецифичны (бледность кожных покровов, цианоз различной степени выраженности, одышка, приглушение/глухость сердечных тонов, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум, дизритмии).

Всем детям в 1–2-е сут после рождения проводилась эхокардиография. Особое внимание было уделено состоянию легочной гемодинамики как основного звена в цепи процессов постнатальной перестройки кровообращения. Для адекватной адаптации характерно быстрое снижение легочного сосудистого сопротивления сразу после рождения, и легочное артериальное давление становится сопоставимым с уровнем у взрослых через 2–3 нед жизни. Если этого не происходит, сохраняется высокое артериальное давление в малом круге кровообращения с формированием легочной гипертензии и сбросом неоксигенированной крови в системный кровоток через артериальный проток и овальное окно, приводящим к выраженной гипоксемии [11]. При развитии легочной гипертензии среднее давление в легочной артерии МРАР превышает 25 мм рт.ст., систолическое давление в правом желудочке — более 30 мм рт.ст., появляется значимая трикуспидальная регургитация, двунаправленное шунтирование через открытый артериальный проток и/или овальное окно, дилатация правых отделов сердца [11–13].

В нашем исследовании у детей основной группы и обеих групп сравнения повышение давления в легочной артерии различной степени выраженности регистрировалось чаще (в 63, 42 и 51% случаев соответственно), чем у здоровых детей (26%, $p \leq 0,05$). Расчетные показатели МРАР у новорожденных, перенесших гипоксию-ишемию, особенно после экстренного кесарева сечения, значительно превышали аналогичные показатели у здоровых детей (табл. 2). Установлено, что частота формирования и выраженность легочной гипертензии тесно связаны со степенью перенесенной церебральной ишемии ($r=0,958$ и $r=0,944$; $p=0,000$) и при тяжелом состоянии частота достигала 92–94% в исследуемых группах. С усугублением тяжести состояния детей значительно изменялись скоростные характеристики гемодина-

Таблица 1. Характеристика детей, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (<i>n</i> =117)	Группа сравне- ния-1 (<i>n</i> =150)	Группа сравне- ния-2 (<i>n</i> =65)	Контрольная группа (<i>n</i> =50)
Пол, абс. (%):				
мальчики	58 (49)	87 (58)	35 (54)	23 (46)
девочки	59 (51)	63 (42)	30 (46)	27 (54)
Масса, г:				
диапазон	2250–4550	2388–4450	2330–4790	2950–4110
<i>M</i> ± <i>m</i>	3376,3±160,5	3398,6±144,7	3371,6±144,3	3427,3±160,5
Баллы по шкале Апгар (диапазон):				
на 1-й минуте жизни	1–8	7–9	2–8	8–9
на 5-й минуте жизни	4–9	8–9	5–9	8–9
ЦИ I/II/ III степень, %	39/42 /19	—	40/37/23	—
Синдром гипервозбудимости, абс. (%)	65 (56)	60 (40)	43 (66)	10 (20)
Синдром угнетения, абс. (%)	42 (36)	—	20 (31)	—
Судорожный синдром, абс. (%)	5 (4)	—	2 (3)	—
Реанимационные мероприятия, абс. (%)	45 (38)	—	38 (58,5)*	—
Потребность в ИВЛ, абс. (%)	30 (26)	—	26 (40)	—

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой. ЦИ — церебральная ишемия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Таблица 2. Анализ некоторых показателей легочного кровотока и функционирующих фетальных коммуникаций в раннем периоде адаптации

Показатель	Основная группа		Группа сравнения-1		Группа сравнения-2 (<i>n</i> =65)	Контроль (<i>n</i> =50)
	1-я подгруппа (<i>n</i> =58)	2-я подгруппа (<i>n</i> =59)	1-я подгруппа (<i>n</i> =75)	2-я подгруппа (<i>n</i> =75)		
Средний уровень <i>МРАР</i> в группах и изменение показателя в зависимости от степени ЦИ:						
<i>МРАР</i> , мм рт. ст. (<i>M</i> ± <i>m</i>)	24,5±1,32*	29,6±1,98*	22,2±1,42*	23,1±1,59*	23,7±1,33*	17,4±0,83
<i>МРАР</i> , мм рт. ст.:						
при ЦИ 1-й степени	21,3±1,49*	23,1±2,48*	—	—	19,9±1,46	—
при ЦИ 2-й степени	27,5±1,95*	27,7±2,93*	—	—	21,7±1,96*	—
при ЦИ 3-й степени	27,2±4,61*	38,6±4,39*#	—	—	33,5±2,37*#	—
Анализ некоторых показателей при выраженной легочной гипертензии						
Выявляемость выраженной ЛГ, абс. (%)	6 (10)	14 (24)	2 (2,7)	2 (2,7)	10 (15)	—
<i>АТ/ЕТ</i> <0,3: диапазон <i>M</i> ± <i>m</i>	0,24—0,27 0,26±0,01	0,19—0,27 0,23±0,03	0,25—0,29	0,21—0,26	0,24—0,29 0,27±0,01	—
<i>МРАР</i> , мм рт. ст.: диапазон <i>M</i> ± <i>m</i>	44—53 46,3±2,44	44—69 57,3±8,51**	38—50	47—64	38—53 43,4±3,31	—
Анализ некоторых показателей при сочетанном функционировании фетальных коммуникаций						
Выявляемость ООО+ОАП, абс. (%)	28 (48,3)	27 (45,7)	29 (38,7)	24 (32)	26 (40)	19 (38)
Размеры, мм:						
ООО	3,1±0,26*	2,8±0,28*	2,9±0,17*	2,6±0,09	2,6±0,21	2,1±0,13
ОАП	2,1±0,13	2,3±0,16*	2,1±0,14	1,9±0,12	2,2±0,13*	1,8±0,14
Изолированные ООО, мм	2,7±0,24	2,8±0,16*	2,4±0,14	2,5±0,16	2,6±0,16	2,4±0,11

Примечание: Достоверность различий $p \leq 0,05$: * — групп сравнения с контрольной группой; # — в сравнении с показателями детей с ЦИ 3-й степени; ** — между показателями детей после кесарева сечения с ЦИ и детей, естественно рожденных с ЦИ.

Здесь и в табл. 3: МРАР — среднее давление в легочной артерии; ЦИ — церебральная ишемия; ЛГ — легочная гипертензия; АТ — время ускорения потока в выходном отделе правого желудочка; ЕТ — время изгнания потока в выходном отделе правого желудочка; ООО — открытое овальное окно; ОАП — открытый артериальный проток.

мического потока в стволе легочной артерии, что в ряде случаев соответствовало легочной гипертензии от умеренной до значительной степени выраженности (см. табл. 2). Уровень МРАР был значительно выше у детей после оперативного родоразрешения вне зависимости от перенесенной гипоксии-ишемии ($50,9 \pm 2,29$ и $49,8 \pm 5,24$ мм рт. ст. соответственно против $43,4 \pm 3,31$ мм рт. ст. в группе сравнения-2; $p \leq 0,05$). При этом наиболее выраженные изменения легочной гемодинамики зарегистрированы у детей с церебральной ишемией, рожденных оперативным путем по экстренным показаниям. У детей контрольной группы показатели МРАР не превышали 30 мм рт. ст.

Одним из важнейших факторов, предрасполагающих к формированию легочной гипертензии, является функционирование фетальных коммуникаций [11, 14, 15]. У доношенных новорожденных спонтанное закрытие артериального протока происходит в течение первых 72 ч жизни, но под влиянием неблагоприятных факторов перинатального периода часто создаются предпосылки к нарушению данного процесса. В нашем исследовании сочетанное функционирование фетальных коммуникаций чаще выявлялось у детей с церебральной ишемией, рожденных путем кесарева сечения — у 55 (47%), не достигая статистической значимости в исследуемых группах (см. табл. 2). Гемодинамическая значимость открытого овального окна и открытого артериального протока определялась их размерами. Размеры открытых овальных окон, как изолированных, так и при сочетании с открытым артериальным протоком, были значительно больше у новорожденных основной группы, а размеры открытого артериального протока преобладали у всех детей с перенесенной гипоксией-ишемией. Функционирование указанных коммуникаций способствовало избыточной гемодинамической нагрузке на правые отделы сердца с формированием их дилатации. Дилатационные изменения (изолированные и сочетанные) чаще формировались у детей, рожденных оперативным путем, вне зависимости от перенесенной церебральной ишемии — у 45 (38%) и 59 (39%) детей соответственно против 15 (23%) в группе сравнения-2 и 9 (18%) в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Гемодинамические и структурные нарушения, возникшие на фоне легочной гипертензии, нашли свое отражение в формировании систолической и диастолической дисфункции сердца [13, 16]. Основным показателем систолической функции — фракция выброса — у доношенных новорожденных не менее 65–75% по Teichholz. В исследуемых группах гиперкинетическая гемодинамика с фракцией выброса 76–90% ($80,6 \pm 0,71\%$) зарегистрирована в 19–38% случаев, не достигая значимых различий. Данный тип гемодинамики рядом авторов расценивается как адаптационный и, следовательно, функционально запрограммированный [9, 13]. Гипокинетический тип,

характерный для дезадаптации сердечно-сосудистой системы, с фракцией выброса 54–60% ($57,6 \pm 1,05\%$) был зарегистрирован только у 3–7% детей, рожденных оперативным путем, вне зависимости от церебральной ишемии.

Диастолическая дисфункция может возникать раньше систолической, так как она более чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов, особенно к гипоксии [13, 16]. Нарушение расслабления миокарда желудочков в диастолу, связанное с высокой пред- и постнагрузкой и сопряженное с этим изменение внутрисердечной гемодинамики у новорожденных является фактором риска развития декомпенсации сердечной деятельности [11, 14]. Выявляемость изолированной дисфункции правого желудочка в группах была сопоставима (38–50%), и диапазон соотношения E/A ($V_{\max}$ раннего диастолического наполнения желудочков/ $V_{\max}$ наполнения в фазу систолы предсердий) составлял $0,8–0,95$ ($0,86 \pm 0,07$). Сочетанная дисфункция желудочков чаще формировалась у детей после кесарева сечения с перенесенной гипоксией-ишемией (у 40%) в отличие от других исследуемых групп (в 22, 29 и 14% случаях соответственно; $p \leq 0,05$) и коррелировала с тяжестью церебральной ишемии ($rs=0,879$; $p=0,001$). Наиболее низкие показатели E/A как в правом ($0,7 \pm 0,02$), так и в левом ($0,79 \pm 0,02$) желудочке зарегистрированы в основной группе после экстренного родоразрешения. В контрольной группе данные показатели были не менее $0,83 \pm 0,02$ и $0,88 \pm 0,03$ соответственно ($p \leq 0,05$). Таким образом, выявлено негативное влияние осложненного течения перинатального периода (перенесенная гипоксия-ишемия, оперативное родоразрешение) на постнатальную перестройку гемодинамики, что нарушало механизм ранней адаптации новорожденных. Наиболее значительные проявления дисфункции сердечно-сосудистой системы выявлены при сочетании перенесенной гипоксии-ишемии и родоразрешения оперативным путем, особенно по экстренным показаниям.

На фоне физиологической перестройки гемодинамики, медикаментозной коррекции дезадаптации сердечно-сосудистой системы происходила редукция выявленных нарушений, которая имела определенные различия в исследуемых группах. У здоровых детей полное восстановление структурно-гемодинамических показателей произошло в течение первой недели жизни (к 3–5-м сут). К окончанию периода ранней адаптации у 28–35% всех детей, рожденных оперативным путем, и у 18% детей группы сравнения-2 сохранялись дилатационные изменения, преимущественно правого предсердия ($p > 0,05$). Гиперкинетический тип гемодинамики в группах сравнения был выявлен в 14–25% случаев, а гипокинетический гемодинамический ответ с фракцией выброса 50–56% сохранялся в возрасте 7 сут только у детей после экс-

тренного кесарева сечения (у 3 — в основной группе и у 2 — в группе сравнения-1).

Замедленная редукция фетальных коммуникаций отмечена у всех детей, рожденных путем кесарева сечения, особенно перенесших гипоксию-ишемию (табл. 3). Это касалось как продолжительности функционирования, так и размеров шунтов, особенно при их сочетании. При этом размеры изолированного открытого овального окна к окончанию периода адаптации в группах существенно не различались ($1,8 \pm 0,41$ — $2,1 \pm 0,11$ мм). В течение первых недель жизни наиболее выраженные остаточные гемодинамические изменения в легочной артерии сохранялись у детей основной группы, особенно рожденных по экстренным показаниям (см. табл. 3). На этом фоне в группах сравнения отмечены замедленные темпы восстановления диастолической функции желудочков. На второй неделе жизни дисфункция выявлена у 56–72% детей групп сравнения ($p > 0,05$), а к возрасту 3 нед данное нарушение сохранялось только у детей, перенесших церебральную ишемию, с некоторым преобладанием у пациентов после оперативного родоразрешения (в 24% случаев в основной группе и в 16% у естественно рожденных; $p > 0,05$). Таким образом, динамический контроль на протяжении первых недель жизни позволил выявить замедленный процесс восстановления структурно-гемодинамичес-

ких показателей во всех исследуемых группах. При этом наиболее замедленные темпы редукции дисфункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы зарегистрированы у детей, перенесших сочетанное влияние повреждающих факторов перинатального периода (отрицательное действие гипоксии-ишемии и рождение оперативным путем).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятные факторы анте- и интранатального периода: (гипоксия-ишемия, оперативное родоразрешение), особенно при их сочетанном воздействии на организм плода и новорожденного, способствуют развитию патологии перинатального периода, в том числе сердечно-сосудистой системы. Дети, рожденные путем кесарева сечения и перенесшие гипоксию-ишемию, составляют группу высокого риска по формированию кардиальной патологии в различные возрастные периоды. Углубленное исследование функциональной активности сердца с проведением эхокардиографии, анализом структурных особенностей, качественных и количественных показателей центральной гемодинамики дает возможность раннего выявления дисфункции сердечно-сосудистой системы, прежде всего связанной с нарушением постнатальной перестройки гемоди-

Таблица 3. Динамика изменений анализируемых структурных и гемодинамических показателей в течение 1-го месяца жизни

Показатель	Основная группа		Группа сравнения-1		Группа сравнения-2 (n=65)	Контроль (n=50)
	1-я подгруппа (n=58)	2-я подгруппа (n=59)	1-я подгруппа (n=75)	2-я подгруппа (n=75)		
Динамика закрытия фетальных коммуникаций						
Выявляемость сочетанного функционирования ООО+ОАП, абс. (%):						
7 дней жизни	13 (22)	18 (31)	19 (25)	22 (29)	12 (18)	—
14—21 день жизни	6 (10)	10 (17)*	2 (2,6)	6 (8)	3 (5)	—
Размеры шунтов при сочетанном функционировании, мм ($M\pm m$):						
ООО:						
7 дней жизни	2,8±0,26*	2,6±0,35*	2,3±0,16	2,3±0,53	2,1±0,14	—
14—21 день жизни	2,7±0,68*	2,5±0,56*	2,2±0,12	2,0±0,51	2,0±0,11	—
ОАП:						
7 дней жизни	1,8±0,27	2,1±0,39	1,8±0,23	2,1±0,21	2,0±0,19	—
14—21 день жизни	1,7±0,21	2,0±0,68	1,7±0,29	1,9±0,19	1,9±0,17	—
Динамика изменений легочного кровотока						
Выявляемость повышенного МРАР, абс. (%):						
7 дней жизни	18 (31)*	26 (44)*#	15 (20)	16 (21)	7 (11) 5 (8)	—
14—21 день жизни	14 (24)*	23 (39)*#	9 (12)	10 (13)		—
МРАР, мм рт. ст. (диапазон, $M\pm m$):						
7 дней жизни	12—31 18,5±0,99	13—47 20,6±2,49**	13—41 18,3±0,93	13—31 17,8±0,82	11—41 17,4±0,84	11—20 17,3±0,94
14—21 день жизни	12—23 17,7±0,77	13—30 18,8±1,29**	11—24 17,2±0,68	12—27 17,6±0,77	12—36 16,1±0,91	11—17 15,6±0,65

Примечание: Достоверность различий $p \leq 0,05$: * — между показателями у детей после кесарева сечения с ЦИ и детей, естественно рожденных с ЦИ; # — между показателями у детей после кесарева сечения с ЦИ и детей групп сравнения; ** — между показателями у детей после кесарева сечения с ЦИ и детей контрольной группы.

намики (продолжительным функционированием фетальных коммуникаций, формированием легочной гипертензии и связанными с ними структурными нарушениями и изменением внутрисердечной гемодинамики). Ранняя диагностика структурно-гемодинамических нарушений создает предпосылки

для своевременной медикаментозной коррекции с целью предотвращения развития декомпенсации сердечной деятельности и связанных с ней осложнений, что направлено в конечном счете на повышение дальнейшего качества жизни детей из группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г. и др. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности. Рос педиат журн 2005; 2: 4–8. (Baranov A.A., Shcheplyagina L.A., Il'in A.G. et al. Children's health as a factor of national security. Ros pediat zhurn 2005; 2: 4–8.)
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под. ред. Ю.Л. Шевченко. М: РАЕН 2012; 417–473. (Novik A.A., Ionova T.I. Guidance on Quality of Life Research in medicine. Ed. Ju.L. Shevchenko. Moscow: RAEN 2012; 417–473.)
3. Филькина О.М., Чаша Т.В., Самсонова Т.В. и др. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье. И: Иваново 2007; 240. (Fil'kina O.M., Chasha T.V., Samsonova T.V. et al. Perinatal lesions of the nervous system and their implications for children: clinical, prognosis, diagnosis, prevention and correction, physical health. Ivanovo: Ivanovo 2007; 240.)
4. Шейнбах Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного. Мед новости 2008; 2: 18–22. (Shejnbah L.N. Influence factor hypoxia on the heart of the newborn. Medicinskie novosti 2008; 2: 18–22.)
5. Gholitabar M., Ullman R., James D., Griffiths M. on behalf of the Guideline Development Group. Caesarean section: summary of updated NICE guidance. BMJ 2011; 343: d7108.
6. Султанова А.С. Последствия кесарева сечения для психического онтогенеза ребенка. Хрестоматия по перинатальной психологии: психология беременности, родов и послеродового периода. Под ред. А.Н. Васиной. М: УРАО 2005; 223–232. (Sultanova A.S. Consequences of cesarean delivery for mental ontogenesis child. Readings on Perinatal Psychology: Psychology of pregnancy, childbirth and the postpartum period. Ed. A.N. Vasina. Moscow : URAO 2005; 223–232.)
7. Ramachadrappa A., Jain L. Elective cesarean section: Its impact on neonatal respiratory outcome. Clinics in Perinatol 2008; 35: 2: 373–393.
8. Ипполитова Л.И., Логвинова И.И., Каледина Е.Я. Кесарево сечение: ранняя адаптация и мониторинг развития детей. Воронеж 2010; 208. (Ippolitova L.I., Logvinova I.I., Kaledina E.Ja. Caesarean section: early adaptation and monitoring of the development of children. Voronezh 2010; 208.)
9. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. НГИА 2008; 388. (Prahov A.V. Neonatal Cardiology. NGIA 2008; 388.)
10. Детская ультразвуковая диагностика. Под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. М.: Видар, 2001; 104–277. (Children ultrasound. Eds M.I. Pykov, K.V. Vatolin. Moscow: Vidar, 2001; 104–277.)
11. Фомичев М.В. Персистирующая легочная гипертензия. Интенсивная Терапия 2006; 2: 15–18. (Fomichev M.V. Persistent pulmonary hypertension. Intensivnaja Terapija 2006; 2: 15–18.)
12. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Диагностика легочной гипертензии у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2009; 4: 24–31. (Agapitov L.I., Belozеров Ju.M. Diagnosis of pulmonary hypertension in children. Ros vestn perinatol i pediat 2009; 4: 24–31.)
13. Кравцова Л.А., Верченко Е.Г., Школьников М.А. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. М: Медпрактика 2002; 21–46. (Kravcova L.A., Verchenko E.G., Shkol'nikova M.A. et al. Functional state of the cardiovascular system in infants. Physiology and pathology of the cardiovascular system in infants. Eds M.A. Shkol'nikova, L.A. Kravcova. Moscow: Medpraktika 2002; 21–46.)
14. Greenough A., Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. Paediat Res Rev 2005; 6: 2.
15. Hemnes A.R., Champion H.C. Right heart function and haemodynamics in pulmonary hypertension. Int J Clin Pract 2008; 62 (Suppl. 160): 11–19.
16. Ciccone M.M., Scicchitano P., Zito A., et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. Early Human Development 2011; 87: 8: 555–558.

Поступила 16.05.14

Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации

Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова

Plasma hemostatic values in infants born at 35–36 weeks' gestation

G.N. Kuzmenko, S.B. Nazarov

V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood

Проведена оценка результатов исследований основных тестов коагуляции, уровня VII и X, VIII, V и I факторов, а также протеина С, антитромбина III, плазминогена и Д-димера у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, не имеющих отклонений в раннем неонатальном периоде, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и родов. Показано, что ранняя (с первых дней жизни) гипокоагуляция у этих детей сохраняется в динамике раннего неонатального периода по результатам определения активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени и уменьшается по результатам определения международного нормализованного отношения. У обследованных детей (по сравнению со взрослыми) после рождения отмечается преимущественное снижение активности VII и X факторов, в меньшей степени I фактора, не отличается уровень VIII, V факторов, а также имеет место снижение уровня антикоагулянтов — протеина С и антитромбина III. Показано, что в раннем неонатальном периоде, несмотря на сниженный уровень плазминогена, новорожденные имеют достаточный фибринолиз, что обеспечивает стабильность гемостаза. Использование приведенных показателей позволит совершенствовать диагностику нарушений гемостаза и избежать задержки в принятии решений при необходимости оказания адекватной помощи недоношенным новорожденным.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, гемостаз.

The paper assesses the results of basic coagulation tests and the levels of factors VII, X, VIII, V, and I, protein C, antithrombin III, plasminogen, and D-dimer in babies who were born to mothers with physiological pregnancy and labor at 35–36 weeks' gestation and had no malformations in the early neonatal period. Early (in the first days of life) hypocoagulation in these babies is shown to be retained during the early neonatal period, as shown by the activated partial thromboplastin time and prothrombin time tests, and to alleviate, as determined by the international normalized ratio. As compared with adults, the examined babies after birth exhibit a reduction mainly in factors VII and X, and, to a lesser extent, factor I; the levels of factors VIII and V did not differ, and there was a decrease in the concentrations of protein C and antithrombin III. Despite having lower plasminogen levels, the newborns are shown to have adequate fibrinolysis in the early neonatal period, which ensures hemostatic stability. The use of the given values will be able to improve the diagnosis of hemostatic disorders and to avoid decision delays in providing adequate care to premature infants.

Key words: premature infants, hemostasis.

Мониторинг показателей гемостаза необходим для своевременной диагностики критических состояний, сопровождающихся нарушениями в системе гемостаза, и оценки эффективности лечения новорожденных. В связи с этим важным аспектом дальнейшего совершенствования помощи недоношенным детям является применение современных микрометодов определения гемостатических параметров. Внедрение в практику автоматизированных методов исследования гемостаза устраняет элементы субъективности при выполнении коагуляционных тестов и повышает качество исследований. Использо-

вание высокотехнологичных методик позволит достигнуть успехов в снижении ранней неонатальной и младенческой смертности.

Известно, что у здоровых доношенных новорожденных первых пяти дней жизни имеется сопряженное снижение основных физиологических антикоагулянтов и плазминогена [1, 2]. Активность витамин-К-зависимых, XI и других факторов контактной системы у доношенных новорожденных более низкая, чем у взрослых; уровень V, VIII факторов и фибриногена аналогичен таковому у взрослых лиц. Плазменная концентрация антитромбина, протеина С и S при рождении значительно ниже, чем у взрослых, уровень плазминогена снижен на 50% [3]. Сведения о параметрах гемостаза у недоношенных новорожденных немногочисленны, противоречивы и фрагментарны, поскольку имеются трудности взятия материала у этой категории новорожденных, а результаты исследований зависят от используемых реактивов и анализаторов, референтные диапазоны достаточно разноречивы.

© Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:38–43

Адрес для корреспонденции: Кузьменко Галина Николаевна — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. лаборатории клинической биохимии и генетики указанного учреждения

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Цель исследования — определить показатели плазменного гемостаза в группе здоровых недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 35–36 недель на современном автоматическом анализаторе гемостаза.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в клинике и в лаборатории клинической биохимии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Изучены параметры плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, не имеющих отклонений в течение раннего неонатального периода, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и родов. Всего под наблюдением находились 87 новорожденных с массой $2493,0 \pm 29,07$ г, длиной тела $45,5 \pm 0,15$ см, оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов. Исследование гемостаза новорожденных проводилось в 1–3-й и на 5–8-й дни жизни с информированного согласия родителей на участие в исследовании. При исследовании гемостазиограмм соблюдались условия получения микрообъемов крови без жгута и массажа, стабилизации раствором цитрата натрия в количестве, соответствующем показателям гематокрита, а также допустимые интервалы времени между получением крови и ее исследованием.

Исследования гемостаза выполнены на анализаторе «STA Compact» (Diagnostica Stago — D. Stago, Франция) с использованием реагентов той же фирмы. Контроль качества исследований проведен контрольными образцами плазмы «STA Preciplot Plus I» и «STA Preciplot Plus II». У детей в 1–3-й и на 5–8-й дни жизни определяли международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, содержание фибриногена, активность антитромбина III и протеина С. Исследовали уровень VIII, V, VII, X факторов с помощью стандартных наборов. Оценка фибринолиза проводилась по показателям Д-димера (метод латексной агглютинации с использованием моноклональных антител к неогликопротеинам) и плазминогена (стрептокиназный метод). Уровень Д-димера выше $0,5$ мкг/мл FEU (fibrinogen equivalents) соответствовал патологическим значениям уровня фибринолиза у взрослых. Определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводилось реактивами фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) с пределом верхней границы показателей у взрослых 4 мг/дл. Полученные результаты сравнивались с референтными интервалами тест-систем D. Stago для взрослых, а также с результатами исследований гемостаза новорожденных и взрослых, приведенными в литературе.

Статистический анализ результатов исследования

проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (Stat soft) for Windows. Для оценки количественных показателей определялись непараметрические данные в виде медианы (Me) и границы диапазона — 10-го и 90-го процентилей (P_{10} и P_{90}). В случаях, когда гипотеза нормальности отвергалась, показатель достоверности p рассчитывали на основе рангового непараметрического критерия Манна—Уитни. В остальных случаях расчет проводили с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы p принимался равным $0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базисные тесты коагуляции позволяют получить общую характеристику плазменного гемостаза. Определение АЧТВ применяется для исследования активности внутреннего пути коагуляции. Этот тест реагирует на нарушения, в которые вовлечены отрицательно заряженные поверхности, представленные фосфолипидами и клеточными мембранами. Тест АЧТВ чувствителен к дефициту всех факторов свертывания, кроме VII и XIII. Пролонгированное АЧТВ (свидетельствующее о развитии гипокоагуляции) может наблюдаться при врожденном дефиците факторов свертывания, их избыточном потреблении, заболеваниях печени, дефиците витамина К, присутствии гепарина, волчаночного антикоагулянта, патологических ингибиторов полимеризации фибрина или других ингибиторов свертывания. По данным разных авторов, у доношенных новорожденных в первые дни жизни показатели АЧТВ варьируют от $35 \pm 0,53$ с [4] до $46,3 \pm 2,1$ с [5]. Приведенные данные подтверждают мнение о разноречивости сведений о параметрах гемостаза у новорожденных. Показатели АЧТВ у доношенных новорожденных, согласно референтным значениям Stago [6], составляют $36,3$ ($29,5–42,2$) с [6]. В проведенных нами исследованиях у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, средние значения длительности АЧТВ составили $45,7$ с (см. таблицу). У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 35–36 нед АЧТВ пролонгировано в $1,4$ раза в сравнении с показателями у взрослых (см. таблицу). У доношенных новорожденных АЧТВ на 5–8-й день жизни составляет от $51,6 \pm 0,2$ с [7] до $42,6 \pm 8,62$ с [8]. У детей с гестационным возрастом 35–36 нед на 5–8-й день жизни длительность АЧТВ составила (Me) 44 с, что существенно не отличается от показателей у доношенных новорожденных в этот период жизни [8]. К концу раннего неонатального периода медиана значений АЧТВ у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, достоверно не меняется и в $1,3$ раза превышает длительность АЧТВ у взрослых.

Тромбиновое время позволяет оценить конечную фазу свертывания, на его результаты влияют ингиби-

Таблица. Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, в динамике раннего неонатального периода

Показатель	Дети $Me (P_{10}-P_{90})$		Взрослые ($M \pm m$; 95% CI)	
	1–3-й день жизни	5–8-й день жизни	Stago [6]**	M. Andrew [8, 11]
АЧТВ, с	45,7 (36,1–65,0) $n=29$	44,0 (36,0–59,0) $n=27$	33 (27–40) 33,2 (28,6–38,2)	33,5 $\pm$ 3,44 (26,6–40,3)
ТВ, с	21,4 (17,0–27,0) $n=28$	22 (18,0–25,0) $n=28$	16,4 $\pm$ 0,98 16,6 (16,2–17,2)	25 $\pm$ 2,66 (19,7–30,3)
МНО	1,43 (1,17–2,76) $n=28$	1,34* (1,06–1,77) $n=29$	1,0 (0,8–1,2)	1,1 (0,8–1,2) [13]
Фактор VIII, %	86 (50,0–124,0) $n=19$	90 (69,0–100,0) $n=14$	60–150 162 (52–290)	99 $\pm$ 25 МЕ/дл (50–149)
Фактор V, %	89 (55,0–125,0) $n=25$	82,0 (80,0–89,0) $n=9$	70–120 118 (78–152)	106 $\pm$ 22 МЕ/дл (62–150)
Фактор VII, %	66 (56,0–75,0) $n=23$	70,0 (69,0–80,0) $n=10$	55–170 129 (61–199)	105 $\pm$ 19 МЕ/дл (67–143)
Фактор X, %	58 (49,0–75,0) $n=19$	61,5 (59,0–80,0) $n=8$	70–120 124 (96–171)	106 $\pm$ 23 МЕ/дл (70–152)
Фибриноген, г/л	2,20 (1,31–2,63) $n=27$	2,20 (1,80–3,20) $n=28$	2,0–4,0 3,1 (1,9–4,3)	2,78 $\pm$ 0,61 (1,56–4,0)
АТ III, %	70,5 (53–92,0) $n=26$	75,0 (67,0–86,0) $n=27$	80–120 96 (66–124)	105 $\pm$ 13 (79,0–131,0)
Протеин С, %	72,0 (47,0–88,0) $n=19$	74,0 (58,0–79,0) $n=23$	70–130 103 (54–166)	96 $\pm$ 16 (64,0–128,0)
РФМК, мг/дл	4,6 (2,0–7,0) $n=13$	4,95 (3,90–8,0) $n=12$	—	3,00 $\pm$ 0,01 [1]
Д-димер, мкг/мл	0,8 (0,59–2,0) $n=22$	0,57* (0,25–1,02) $n=16$	0,23 $\pm$ 0,14 0,18 (0,05–0,42)	—
Плазминоген, %	55 (40,0–76,0) $n=15$	61,5 (57,0–66,5) $n=10$	—	99,8 $\pm$ 1,2 80–120 [1]

Примечание: n — число исследований; Me — медиана, P_{10} и P_{90} — процентиля; * — различия достоверны в динамике на 5–8-й день жизни, $p < 0,05$; ** — референтные показатели фирмы-изготовителя для взрослых; 100% активности факторов соответствует 100 МЕ/дл; 95% CI — 95% конфиденциальный интервал. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ — тромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; АТ — антитромбин; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы.

торная активность крови, уровень фибриногена и наличие патологических ингибиторов полимеризации фибрина. По данным разных авторов, тромбиновое время у новорожденных в первые дни жизни составляет от 19,0 $\pm$ 0,40 с [1] до 23,5 $\pm$ 2,38 с [8]. Длительность тромбинового времени у взрослых составляет 16,4 с (референтные значения используемой тест-системы). Медиана активности коагуляции в тесте тромбинового времени у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, — 21,4 с, что составляет 74,8% активности свертывания у взрослых и свидетельствует о пролонгировании показателя в 1,3 раза. На 5–8-й день жизни у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, длительность тромбинового времени (см. таблицу) составляет 22 с, что существенно не отличается от показателей у доношенных детей [8], и отличается от данных других исследователей [7]. В динамике раннего неонатального периода у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, не отмечается изменений тромбинового времени.

Свертывание крови могут вызывать вещества, в обычных условиях не присутствующие в крови, т.е. являющиеся внешними по отношению к крови. Этот путь (механизм) свертывания крови приводит к активации X фактора. При исследовании протромбинового времени добавление тканевого тромбопластина инициирует внешний путь свертывания, он характеризует суммарную активность II, V, VII, X факторов и фибриногена. Результаты протромбинового времени варьируют в зависимости от типа реагента — тканевого фактора (тромбопластина), используемого в разных лабораториях. У доношенных новорожденных протромбиновое время составляет в 1–3-й день жизни от 13,1 $\pm$ 0,11 [4] до 21,0 $\pm$ 2,5 с [1]. Показатели у новорожденных на 3-й день жизни (реактив Neoplastine R) составляют 14 (13–15) с, у взрослых — 11,9 $\pm$ 0,06 с [9]. На 5–8-й день жизни показатели протромбинового времени у новорожденных значительно различаются и составляют от 16,8 $\pm$ 2,5 с [7] до 28,1 $\pm$ 1,3 с [5]. Показатель МНО был введен

в клиническую практику, чтобы стандартизировать результаты теста протромбинового времени. Референтные значения МНО у доношенных равны 1,20 (1,05–1,35) [6]. В нашем исследовании эти показатели у детей с гестационным возрастом 35–36 нед составили 1,43, в динамике раннего неонатального периода отмечено нарастание активности внешнего механизма коагуляции до 1,34 (см. таблицу). У доношенных детей в эти сроки МНО составило 0,89 (0,23–1,48) [8]. Показатели МНО у взрослых, приведенные в аннотации к тест-системе, составляют 1,0 (0,8–1,2). Таким образом, у детей с гестационным возрастом 35–36 нед МНО повышено в 1,4 раза.

Систематизируя данные собственных исследований и опубликованные в литературе, можно сделать заключение, что в сравнении со взрослыми для детей гестационного возраста 35–37 неполных нед характерно пролонгирование коагуляции. Ранняя (в первые дни жизни) гипокоагуляция у недоношенных является особенностью раннего неонатального периода.

У всех недоношенных отмечается снижение уровня витамин-К-зависимых факторов [10, 11]. Однако уровень прокоагулянтов у новорожденных, определенный в различных исследованиях, существенно различается. Так, показатели VIII фактора у доношенных, согласно данным литературы, составляют от 84,7±7,8% [7] до 159 (83–274)% [6]. По нашим результатам, у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, границы диапазона VIII фактора аналогичны таковым у взрослых (см. таблицу). В динамике на 5–8-й день жизни показатели VIII фактора существенно не отличаются от таковых у доношенных и взрослых.

Показатели V фактора у доношенных новорожденных, по данным литературы, составляют от 86,8±1,0% [7] до 93±1,54% после рождения [4] и достаточно разноречивы на 5–6-й день жизни: от 80,6±0,9% [7] до 122 (92–154)% [6]. Как видно из таблицы, активность V фактора у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, существенно не отличается от показателей у взрослых, полученных с использованием аналогичных тест-систем, и от показателей у детей аналогичного гестационного возраста, приведенных в работах других авторов (М — 88 95% CI 41–144 МЕ/дл) [11].

Инициация коагуляции происходит, когда VII фактор связывается с тканевым фактором. По данным литературы, уровень VII фактора у доношенных составляет от 66±19% [8] до 88±1,42% [4], что ниже показателей у взрослых (105±0,19 МЕ/дл) [8]. Показатели VII фактора, полученные нами у детей гестационного возраста 35–36 нед, в 1,5 раза ниже значений у взрослых. Активность VII фактора у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации (см. таблицу), не отличается от показателей, приведенных в литературе — 67 МЕ/дл [11] и М. Salonvaara — 63% [12].

Больше разногласий относительно показателей

активности X фактора. Разными авторами приводятся значения от 72±1,19% [4] до 40±14 МЕ/дл [8]. По нашим данным, исследования в первые дни жизни медиана активности X фактора у детей гестационного возраста 35–37 неполных недель составила 58%, к концу раннего неонатального периода — 61,5%, что существенно отличается от показателей у взрослых [6, 8]. Таким образом, показатели X фактора у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, в 1,8 раза ниже значений у взрослых.

Антитромбин III связывает все активированные факторы свертывания, относящиеся к сериновым протеазам, за исключением VII фактора. Активность антитромбина III отражает состояние антикоагулянтной системы крови и является важным тестом для диагностики и мониторинга терапии больных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбоэмболическими осложнениями. Уровень антитромбина III, согласно референтным значениям Stago, у взрослых составляет 80–130%, у доношенных новорожденных в первые дни жизни — от 66,4±2,2% [5] до 76,0 (58–90)% [6]. У детей I степени недоношенности уровень антикоагулянта не отличается от показателей у доношенных новорожденных и ниже значений у взрослых в 1,5 раза (см. таблицу).

Референтные величины активности протеина С у взрослых для реагентов Stago составляют 70–130%. Активность протеина С у доношенных новорожденных, по данным разных авторов, варьирует от 61,5±2,7% [1] до 44 (28–54)% на 3-й день жизни [6]. При рождении у детей 35–36 нед гестации активность протеина С была 47,0–88,0%, к концу раннего неонатального периода — 58,0–79,0%, что существенно не отличается от показателей у доношенных (представленных в литературе) и в 1,3 раза ниже, чем у взрослых (см. таблицу).

Профермент плазминоген является одним из компонентов системы фибринолиза, как предшественник образования плазмина. По данным литературы, уровень плазминогена у доношенных новорожденных составляет 65,7±2,2%, у недоношенных — от 58,8±2,2% [5] до 45,0±3,0% [7]. Согласно полученным нами данным, у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, содержание плазминогена не отличается от показателей у доношенных и составляет (Me) 55% в 1–3-й день жизни и 61,5% к концу раннего неонатального периода. Как видно, активность плазминогена у недоношенных снижена в 1,8 раза в сравнении со взрослыми (см. таблицу). Низкие показатели плазминогена у взрослых (менее 50,0%) ассоциированы с тромбозом, однако у детей I степени недоношенности такой ассоциации не наблюдается, несмотря на уровень фибриногена, который незначительно отличается от показателей у доношенных детей — 2,83 (1,67–3,99 г/л) [8] и составляет 78,0% от показателя у взрослых. Так, уровень фибриногена

у здоровых новорожденных на 5–8-й день жизни составляет $2,8 \pm 0,3$ г/л, по данным [1], уровень фибриногена у детей I степени недоношенности, по нашим данным, имеет тенденцию к снижению (см. таблицу).

Появление в кровотоке фибрина служит пусковым моментом активации фибринолиза с образованием пламина и продуктов деградации фибрина, в том числе Д-димера. В настоящее время Д-димер остается наиболее специфичным маркером деградации фибриновых сгустков, его избыток свидетельствует об активации фибринолиза.

У детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, уровень Д-димера составляет 0,8 мкг/мл в 1–3-й день жизни и 0,57 мкг/мл на 5–8-й день жизни, что является признаком интенсивного фибринолиза (см. таблицу). Увеличение фибринолитической активности у младенцев может играть защитную роль для быстрого разрушения внутрисосудистого фибрина, образовавшегося после попадания в кровоток материнского тромбoplastина. Уровень Д-димера у взрослых составляет 180,0 (50–420) нг/мл [6], у доношенных новорожденных — $345,7 \pm 20,3$ нг/мл [1]. Согласно полученным нами данным, у недоношенных детей фибринолиз в 3,4 раза выше, чем у взрослых, и уменьшается к концу раннего неонатального периода. При сопоставлении собственных результатов с данными других исследователей нами выявлено усиление фибринолиза у недоношенных новорожденных.

Содержание РФМК в плазме взрослых составляет в среднем $3,38 \pm 0,02$ мг/100 мл, с верхним пределом 4,0 мг/100 мл и является маркером внутрисосудистого свертывания крови. В проведенных нами исследованиях у всех детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, отмечалось присутствие РФМК в концентрациях, превышающих референтные показатели взрослых в 1,4 раза, без тенденции к нарастанию в динамике раннего неонатального периода (см. таблицу). Согласно данным литературы, уровень РФМК у новорожденных составляет $83 \pm 4,0$ мкг/мл [5]. Следует отметить, что у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, количество РФМК к концу ран-

него неонатального периода значительно варьирует (от 3,90 до 8,0 мг/дл). Как видно, несмотря на то что у недоношенных детей уровень пламиногена снижен, сохранять стабильный гемостаз им позволяет усиленный фибринолиз, о чем свидетельствуют показатели Д-димера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что состояние свертывающей системы крови у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, отличается гипокоагуляционной направленностью, для них характерно увеличение АЧТВ, тромбинового времени и показателей МНО по сравнению с показателями у взрослых. Ранняя (с первых дней жизни) гипокоагуляция у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, сохраняется в динамике раннего неонатального периода в тестах АЧТВ и тромбинового времени и уменьшается в тестах МНО.

У детей, рожденных на 35–36 неделе гестации, по сравнению со взрослыми после рождения отмечается преимущественное снижение активности VII и X факторов, в меньшей степени I фактора, не различается уровень VIII, V факторов, а также имеет место снижение уровня антикоагулянтов — протеина C и антитромбина III.

В первые дни жизни у новорожденных гестационного возраста 35–36 нед, несмотря на сниженный уровень пламиногена, наблюдается достаточный фибринолиз, что обеспечивает стабильность гемостаза.

У детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, высокие уровни Д-димера снижаются в динамике раннего неонатального периода.

При обследовании детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации, использование референтных показателей гемостаза, определенных на современном анализаторе с использованием малых объемов плазмы, позволит совершенствовать диагностику нарушений и избежать задержки в принятии решений о необходимости оказания адекватной помощи недоношенным новорожденным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Момот А.П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ 2006; 208. (Momot A.P. Pathology hemostasis. Principles and algorithms of clinical laboratory diagnostics. St-Petersburg: FORMAT 2006; 208.)
2. *Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al.* Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *J Thromb Haemost* 2006; 95: 2: 362–372.
3. *Pichler E., Pichler L.* The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding — a mini review. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 13–14: 385–395.
4. *Cerneca F., de Vonderweid U., Simeone R. et al.* The importance of hematocrit in the interpretation of coagulation tests in the full-term newborn infant. *Haematologica* 1994; 79: 1: 25–28.
5. *Суворова А.В., Абраменко Л.И., Курдеко И.В., Назарова Н.В.* Патология системы гемостаза у новорожденных. Барнаул: АГМУ 2004; 36. (Suvorov A.V., Abramenska L.I., Kurdeko I.V., Nazarov N.V. Pathology of the hemostatic system in newborns. Barnaul: AGMU 2004; 36.)
6. *Diagnostica Stago.* Haemostasis and Paediatrics. Reference ranges in children. <http://www.stago.com.au/fileadmin/29202/>

7. Иванов Д.О. Показатели системы гемостаза у детей с тяжелой перинатальной патологией. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22090> (Ivanov D.O. Hemostatic parameters in children with severe perinatal pathology. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22090>.)
8. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 1: 165–172.
9. Summerhayes R., Ignjatovic V., Hall M. et al. Age-related reference ranges for Neoplastine R (PT) and Cephascreen (APTT) in healthy children. *J ThrombHaemost* 2007; 5: 105.
10. Manco-Johnson M.J. Hemostasis in the Neonate. *Neo Rev* 2008; 9: 3: e119–e123.
11. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651–1657.
12. Salomvaara M., Riikonen P., Kekomaki R. et al. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 4: 319–323.
13. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996; 88: 3: 900–906.

Поступила 07.10.14

VIII РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

29 ИЮНЯ – 1 ИЮЛЯ

СОЧИ-2015

Pullman Конференц центр

Организаторы:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Департамент здравоохранения Краснодарского края
- ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

- Демография и репродукция: современные тенденции;
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности;
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика;
- Роль питания и генетических факторов во время беременности;
- Невынашивание и недонашивание беременности. Преждевременные роды;
- Неотложные состояния в акушерстве;
- Научные разработки в области преэклампсии;
- Роль биомаркеров в прогнозировании, диагностике и улучшении контроля преэклампсии;
- Гемостазиологические изменения при преэклампсии;
- Лечение преэклампсии. Мониторинг состояния беременной и плода;
- Анестезия при обезболивании родов на фоне преэклампсии. Реанимация и интенсивная терапия;
- Нутритивная поддержка недоношенных детей различного гестационного возраста;
- Поражение ЦНС у недоношенных детей;
- Клинический аудит в акушерстве и неонатологии;
- Оперативная гинекология: новые технологии;
- Гинекологическая эндокринология. Спорные и нерешенные вопросы;
- Инфекции, передаваемые половым путем. Воспалительные заболевания;
- Преодоление бесплодия в браке, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий;
- Вопросы совершенствования непрерывного образования врачей акушеров-гинекологов и неонатологов.

Заявки на доклады принимаются до 10 мая

Форум будет сопровождаться выставочной экспозицией,

которая дает возможность участникам ознакомиться с современными медицинскими препаратами, медицинским оборудованием, применяемыми в акушерско-гинекологических учреждениях.

М+Э МЕДИ Экспо

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация на сайтах mother-child.ru, ncagip.ru и mediexpo.ru

Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода

А.В. Иванова, С.Ю. Захарова, Н.В. Косовцова, М.В. Павличенко, А.Е. Генералов

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

Specific features of a neonatal period in infants following intrauterine intravascular blood transfusion for fetal hemolytic disease

A.V. Ivanova, S.Yu. Zakharova, N.V. Kosovtsova, M.V. Pavlichenko, A.E. Generalov

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Приведены данные об особенностях течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Показано, что ранняя диагностика и выявление признаков гемолитической болезни плода, проведение операции внутриутробного внутрисосудистого переливания крови позволяют пролонгировать беременность, обеспечить рождение ребенка с нормальными антропометрическими показателями, оптимизировать течение неонатального периода и прогноз исхода тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, внутриутробное переливание крови, неонатальный период.

The paper gives data on the characteristics of a neonatal period in infants following intrauterine blood transfusion for Rh-induced fetal hemolytic disease. It is shown that the early diagnosis and detection of the signs of fetal hemolytic disease, and intrauterine intravascular blood transfusion may prolong pregnancy, ensure the birth of a baby with normal anthropometric indicators, optimize his/her neonatal period and prognosis of severe hemolytic disease in the fetus and newborn.

Key words: fetal and neonatal hemolytic disease, intrauterine blood transfusion, neonatal period.

В течение последних пяти лет заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных в Российской Федерации сохраняется на одном уровне и составляет 0,6–0,8%, имея удельный вес 2,17% в структуре заболеваемости новорожденных. При этом общая летальность от этого заболевания составляет 0,65%, среди недоношенных — 3,95%. В структуре перинатальной смертности гемолитическая болезнь новорожденных занимает пятое место — 2,5% [1]. Из всех клинических форм наиболее часто и тяжело заболевание протекает при резус-конflikте [2–5].

В настоящее время перспективным в профилактике тяжелых форм заболевания является раннее обнаружение признаков гемолитической болезни плода. Наиболее точным методом раннего выявления заболевания считается исследование крови плода

(группы крови, резус-фактора, уровней гемоглобина, гематокрита), полученной путем кордоцентеза, проводимого с начала 18-й недели беременности [6]. Современным методом лечения гемолитической болезни при прогрессировании анемии у плода является внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, позволяющее повысить уровень гемоглобина, гематокрита, снизить риск отечной формы заболевания и пролонгировать беременность [1, 7].

Цель: изучение особенностей течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Основную группу составили 20 детей, родившихся в 33–36 нед гестации. Критерии включения: наличие гемолитической болезни плода по резус-фактору, потребовавшее проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови. Критерии исключения: несоответствие критериям включения.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:44–48

Адрес для корреспонденции: Иванова Анастасия Викторовна — асп. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., в.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей указанного учреждения

Павличенко Мария Васильевна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

Косовцова Наталья Владимировна — к.м.н., зав. отделением биофизических и лучевых методов исследования указанного учреждения

Генералов Алексей Евгеньевич — врач-рентгенолог того же отделения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

У наблюдавшихся новорожденных анализировались анамнестические данные, кратность внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, основные антропометрические показатели при рождении, группа крови, результаты лабораторного обследования, заболеваемость, продолжительность пребывания в стационаре.

Исследование гемограмм проводилось на анализаторе «ABX Micros 60-OT 18», уровень билирубина определялся биохимическим анализатором «Sapphire 400». Группу крови, резус-фактора фиксированные антиэритроцитарные антитела определяли гелевым методом.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10». Различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст матерей детей составил $30,3 \pm 4$ года. При анализе паритета беременности установлено, что первобеременных женщин в основ-

ной группе не было, 80% женщин имели 3 беременности и более. Титры антирезусных антител при беременности представлены в табл. 1, из которой видно, что во время беременности у женщин преобладали высокие титры антирезусных антител.

Структура особенностей акушерского анамнеза и основных осложнений беременности у матерей наблюдавшихся новорожденных представлена в табл. 2. Представленные данные свидетельствуют о том, что у многих матерей детей основной группы до наступления настоящей беременности акушерский анамнез был отягощен либо искусственным прерыванием беременности, либо самопроизвольным выкидышем. С каждой последующей беременностью увеличивалось количество антител у матери, а значит и тяжесть гемолитической болезни у ребенка прогрессивно возрастала, что ухудшает прогноз.

Течение беременности у женщин в целом было благоприятно. Лишь в некоторой части случаев беременность осложнилась ОРЗ, хронической фетоплацентарной недостаточностью субкомпенсированной формы, редко — преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени. Обращает на себя внимание высокая частота носительства маркеров TORCH-комплекса.

Таблица 1. Титры антирезусных антител во время беременности у матерей

Титр антирезусных антител	Число матерей наблюдавшихся детей ($n=20$)	
	абс.	%
1:32	1	5
1:64	1	5
1:256	4	20
1:512	1	5
1:1024	3	15
1:2048	3	15
1:2096	1	5
1:4096	4	20
1:16384	1	5
1:32768	1	5

Таблица 2. Структура особенностей акушерского анамнеза и основных осложнений беременности у матерей

Осложнения беременности	Число матерей наблюдавшихся детей ($n=20$)	
	абс.	%
Медицинские аборт	11	55
Самопроизвольные выкидыши	6	30
Преэклампсия средней и тяжелой степени	2	10
ХФПН субкомпенсированной и декомпенсированной формы	3	15
Инфекции TORCH ¹ -комплекса	12	60
ОРВИ при беременности	5	25

Примечание. ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; TORCH — токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная, герпесвирусная и другие инфекции. Здесь и в табл. 3–5: общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких сопутствующих заболеваний у одного больного.

Внутриутробные переливания крови наблюдавшимся детям проводились в сроки гестации $29,6 \pm 2,3$ нед. Показаниями для проведения переливания крови являлись признаки анемии плода по данным ультразвукового исследования, низкие показатели гемоглобина и гематокрита плода по данным кордоцентеза. Однократно внутриутробное внутрисосудистое переливание крови проведено 11 (50%) детям, дважды — 3 (15%), три и более раз — 6 (35%) детям.

Все новорожденные основной группы при рождении имели средние показатели физического развития, соответствующие сроку гестации: масса тела $2478,75 \pm 222,34$ г, длина $45,8 \pm 1,48$ см. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,75 \pm 0,71$ балла, на 5-й минуте — $6,87 \pm 0,57$ балла. Распределение наблюдавшихся новорожденных в зависимости от оценки по шкале Апгар представлено в табл. 3. Новорожденные основной группы в 80% случаев рождались в состоянии асфиксии тяжелой и среднетяжелой степени, что в 35% случаев потребовало проведения респираторной поддержки. Лишь 20% детей признаков асфиксии при рождении не имели.

Распределение детей по группам крови было следующим: чаще встречалась А(II) группа крови — у 8 (40%) детей, затем О(І) группа — у 6 (30%) детей, несколько реже В(III) группа — у 4 (20%) и АВ(IV) группа — в 2 (10%) случаях соответственно.

При оценке формы и степени тяжести гемолитической болезни у наблюдавшихся детей выявлено, что 50% из них имели тяжелое течение желтушной формы заболевания, 50% — тяжелое течение анемической формы. Исходные гематологические показате-

тели у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, представлены в табл. 4. Приведенные данные свидетельствуют о том, что эти дети рождались с анемией и высокими «стартовыми» показателями уровня билирубина, достоверно различающимися с нормативными показателями.

При анализе структуры сопутствующей патологии у наблюдавшихся новорожденных обращает на себя внимание высокая частота (55%) ишемически-гипоксического поражения ЦНС среднетяжелой и тяжелой степени, сопровождавшегося в 45% случаев церебральными кровоизлияниями различной степени тяжести. У части детей выявлены пневмония, заболевания ЛОР-органов, нарушение колонизации кишечника. Анемия была установлена у всех детей (табл. 5).

В ходе наблюдения за детьми с гемолитической болезнью новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, установлено, что 65% из них потребовалась однократная операция заменного переливания крови, 10% детей проведены две операции. На протяжении неонатального периода дополнительная трансфузия свежзамороженной плазмы потребовалась 40% детей, эритроцитной массы — 45% детей. Всем детям проводилась стандартная терапия гемолитической болезни новорожденных, включавшая в себя: интенсивную (высокодозовую) фототерапию в непрерывном режиме, инфузионную терапию, введение стандартных препаратов иммуноглобулинов; при развитии анемии — введение эритропоэтина, при дефиците железа — препаратов железа.

Длительность пребывания детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови,

Таблица 3. Распределение наблюдаемых новорожденных по шкале Апгар

Оценка по шкале Апгар	Число новорожденных (n=20)	
	абс.	%
1-я минута жизни		
1–3 балла (тяжелая асфиксия)	3	15
4–6 баллов (асфиксия средней степени тяжести)	13	65
7 и более баллов	4	20
5-я минута жизни		
1–3 балла (тяжелая асфиксия)	0	0
4–6 баллов (асфиксия средней степени тяжести)	5	25
7 и более баллов	15	75

Таблица 4. Гематологические показатели при рождении у новорожденных с гемолитической болезнью, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

Показатель	Новорожденные (n=20)	Нормативные показатели
Гемоглобин, г/л	$127,8 \pm 29$	145–225
Гематокрит, %	$36,2 \pm 7,5$	45–65
Билирубин, мкмоль/л	120 ± 30	51–60

Таблица 5. Структура сопутствующих заболеваний у наблюдавшихся новорожденных

Патология	Число новорожденных (n=20)	
	абс.	%
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС:		
церебральная ишемия I степень	0	0
церебральная ишемия II степень	8	40
церебральная ишемия III степень	3	15
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС:		
ВЖК I степень	6	30
ВЖК II степень	1	5
ВЖК III степень	2	10
Респираторный дистресс-синдром	4	20
Пневмония	1	5
Заболевания ЛОР-органов	7	35
Нарушение микрофлоры кишечника	8	40
Анемия	20	100

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние.

в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в среднем составила $3,81 \pm 1,58$ сут, в отделении патологии новорожденных — $16 \pm 2,75$ сут (от 11 до 23 сут). Гематологические показатели и уровень билирубина у детей с гемолитической болезнью новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, при выписке достоверно не отличались от нормативных величин: гемоглобин $115 \pm 24,5$ г/л; гематокрит $32,8 \pm 5\%$; билирубин 91 ± 33 мкмоль/л.

Для иллюстрации случая тяжелого течения гемолитической болезни плода и новорожденного и эффективности проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови приводим клинический пример.

Новорожденная А. — от 35-летней матери. Предыдущая беременность у матери 12 лет назад завершилась родами в срок. Ребенок родился с нормальными антропометрическими показателями без признаков гемолитической болезни новорожденных. После беременности антирезусный иммуноглобулин женщине не вводился. По поводу настоящей беременности встала на учет в срок 11–12 нед. Впервые титр антирезусных антител обнаружен в сроке 25–26 нед беременности и составил 1:16(32). При проведении ультразвукового исследования в данном сроке выявлены признаки универсальной иммунной водянки плода (асцит, гидроперикард, подкожный отек). После дополнительного обследования проведено шесть внутриутробных внутрисосудистых переливаний крови и альбумина плоду в сроке 25, 26, 27, 28, 32, 33 нед гестации. После проведения этих операций признаки иммунной водянки плода нивелировались. Беременность завершена в сроке 33–34 нед путем кесарева

сечения. Титр антирезусных антител на момент родоразрешения составил 1:2048. Масса ребенка при рождении 1760 г, длина 41 см, окружность головы 28 см, окружность груди 28 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. В течение первых минут жизни проводилась респираторная поддержка с помощью «Неокупф». В связи с тяжелым течением гемолитической болезни ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Стартовые гематологические показатели: Hb 143 г/л, эр. $4,93 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 41,2%, л. $3,9 \cdot 10^9$ /л, тр. $175 \cdot 10^9$ /л, общий билирубин 50 мкмоль/л. Группа крови после многократных внутриутробных переливаний 0 (I) Rh (–) отрицательная. Фиксированные антиэритроцитарные антитела не определялись.

В течение первых суток жизни отмечалось прогрессирование анемии, в связи с чем была проведена гемотрансфузия №1. На 3-и сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, где осуществлялось стандартное лечение: фототерапия, антибактериальная, антигеморрагическая, инфузионная, церебропротективная терапия, рациональное вскармливание.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, вилочковой железы, сердца отклонений от нормы не найдено. При нейросонографии выявлена церебральная ишемия II степени. Учитывая прогрессирование анемии, с 7-х суток жизни был назначен эритропоэтин. По данным гемограммы за все время наблюдения сохранялась лейкопения, в динамике нарастала гипохромная гипорегенераторная анемия, что на 26-е сутки жизни потребовало проведения повторной гемотрансфузии (№2).

Ребенок выписан домой на 29-е сутки жизни.

Гематологические показатели при выписке: Нб 141 г/л, эр. $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 40%, л. $5,9 \cdot 10^9$ /л, тр. $158 \cdot 10^9$ /л.

Диагноз: гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, анемическая форма, тяжелое течение (внутриутробное внутрисосудистое переливание крови №6, гемотрансфузия №2). Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС тяжелой степени. Недоношенность 33–34 нед.

ВЫВОДЫ

1. Благоприятное течение беременности и исход родов при гемолитической болезни плода возможны при ранней диагностике, оптимальном ведении беременности с точной пренатальной оценкой состояния плода и родоразрешении в условиях перинатального центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Папанина О.Б. Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенситизации. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 6: 73–78. (Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Papanin O.B. Diagnosis, treatment, prevention of hemolytic disease of the fetus is RH sensitization. Ros Vestn perinatal i pediatri 2006; 6: 73–78.)
2. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие в 2-т. М: МЕДпресс-информ 2006; 608. (Shabalov N.P. Neonatology: a manual in 2. Moscow: Medpress-inform 2006; 608.)
3. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммунологии. СПб., 2004; 188. (Mineeva N.V. Group human blood. Fundamentals of immunohaematology. Saint-Petersburg, 2004; 188.)
4. Павлова Н.Г., Айламазян Э.К. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода. Пренатальная диагностика 2007; 3: 172–175. (Pavlova N.G., Ailamazyan E.K. Modern concepts of the pathogenesis and ultrasonic diagnosis of anemia in the fetus. Prenatal'naya diagnostika 2007; 3: 172–175.)
5. Babinszki A., Bercowitz R.L. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases. Prenat Diagn 1999; 19: 6: 533–536.
6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М: Триада X 2004; 191. (Sidelnikova V. M., Antonov A.G. Hemolytic disease of fetus and newborn. Moscow: Triada X 2004; 191.)
7. Onderoglu L., Onculoglu C. Rh disease: intrauterine intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. Turk J Pediatr 1999; 41: 1: 61–65.

Поступила 06.11.14

Сравнительная оценка эффективности различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Н.В. Буторина, А.М. Запруднов, Я.М. Вахрушев

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»;
Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Comparative evaluation of the efficiency of different therapy options for gastroesophageal reflux disease in children

N.V. Butorina, A.M. Zaprudnov, Ya.M. Vakhrushev

Izhevsk State Medical Academy; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель работы: определение эффективной дозы и вида ингибиторов протонной помпы при различной степени тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Обследованы 156 детей в возрасте от 9 до 17 лет. Эффективность лечения оценивалась по клиническим данным, результатам эндоскопического исследования с пристеночной pH-метрией. Первую группу составили 52 ребенка, получавшие ингибитор протонной помпы в дозировке 0,5 мг/кг и прокинетику; 2-ю группу — 56 детей, получавших только ингибитор протонной помпы в дозировке 1 мг/кг; 3-ю группу — 48 детей, которым была назначена тройная эрадикационная терапия. У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью I степени ингибиторы протонной помпы в дозах 0,5 и 1 мг/кг являются эффективными, однако при меньшей дозировке увеличивается продолжительность курса лечения. При болезни II степени тяжести ингибиторы протонной помпы в дозе 1 мг/кг в более короткие сроки способствуют купированию клинических и эндоскопических проявлений, предпочтение следует отдать эзомепразолу. Антигеликобактерная терапия оказывает достоверно более значимое влияние на динамику клинических проявлений и особенно эндоскопических признаков поражения пищевода. Ведущим направлением в лечении заболевания у детей является устранение повышенной кислотообразующей функции желудка с использованием ингибиторов протонной помпы и назначение, по показаниям, антигеликобактерной терапии.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, омепразол, эзомепразол, антигеликобактерная терапия.

Objective: to determine the effective dose and type of proton pump inhibitors in children with varying degrees of gastroesophageal reflux disease (GERD). **Subjects and methods.** One hundred and fifty-six children aged 9 to 17 years were examined. Therapeutic effectiveness was evaluated from clinical evidence, endoscopic results, and parietal pH-metry data. Group 1 consisted of 52 children who had received a proton pump inhibitor 0,5 mg/kg and a prokinetic; Group 2 included 56 children who had taken only a proton pump inhibitor 1 mg/kg; Group 3 comprised 48 children who had been on triple eradication therapy. In children with grade I GERD, the proton pump inhibitors in doses of 0,5 and 1 mg/kg were effective; however, their lower dosage increased the duration of a therapy cycle. In grade II GERD, the proton pump inhibitors in a dose of 1 mg/kg promote the relief of clinical and endoscopic manifestations in shorter periods; preference should be given to esomeprazole. Therapy against *Helicobacter pylori* has a statistically more significant effect on trends in clinical manifestations and particularly in the endoscopic signs of esophageal injury. The key area in treating the disease in children is to eliminate enhanced gastric acid-producing function with proton pump inhibitors and to prescribe anti-*Helicobacter pylori* therapy, if indicated.

Key words: children, gastroesophageal reflux disease, treatment, omeprazole, esomeprazole, anti-*Helicobacter pylori* therapy.

По данным многочисленных исследований, ингибиторы протонной помпы являются эффектив-

ным средством в лечении детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Терапевтическая эффективность их превышает эффективность H_2 -блокаторов рецепторов гистамина в 2–10 раз [1–5]. По данным японских исследователей [6], раннее назначение ингибиторов протонной помпы детям при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни улучшает качество жизни и дает высокий процент излечения. В последнее время важное значение придается подбору оптимальной дозы и изучению эффективности химически различных препаратов ингибиторов протонной помпы [7–9].

Целью настоящей работы явилось определение эффективной дозы и вида ингибиторов протонной помпы при различных степенях тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:49–52

Адрес для корреспонденции: Буторина Наталья Владимировна — к.м.н., асс. каф. детских болезней с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ижевской государственной медицинской академии

Вахрушев Яков Максимович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела указанного учреждения 426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф. каф. педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена сравнительная оценка эффективности различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Обследованы 156 детей в возрасте от 9 до 17 лет. Эффективность лечения оценивалась по клиническим данным, результатам эндоскопического исследования с пристеночной рН-метрией (аппарат АГМ-03). Наличие *H. pylori*-инфекции изучали методом иммуноферментного анализа (выявление специфических антител класса IgG к *H. pylori*). В оценке кислотности использовались данные рН-метрии в следующих эзофагеально-гастральных точках — в пищеводе, своде желудка, теле и антральном отделе желудка. По данным эндоскопии у всех детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью был диагностирован эзофагит, из них у 93 (59,6%) пациентов — эрозивный эзофагит, у 63 (40,3%) — катаральный.

Все больные получали диетотерапию — стол №1 по Певзнеру с последующим переходом на стол №5. В зависимости от проводимой терапии дети были разделены на три группы: дети 1-й группы ($n=52$) в качестве основного лечения получали ингибитор протонной помпы в дозировке 0,5 мг/кг и прокинетики (домперидон), пациентам 2-й группы ($n=56$) назначали только ингибиторы протонной помпы, но в дозировке 1 мг/кг. В 3-ю группу вошли дети ($n=48$) с диагностическим титром антител к *H. Pylori*, которым была назначена тройная эрадикационная терапия (ингибитор протонной помпы, де-нол, кларитромицин) в течение 7–10 дней, в последующем прием ингибиторов протонной помпы продолжали в течение 2 нед. Все группы включали детей с I и II степенью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Группу сравнения ($n=50$) составили дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим гастроуденитом в периоде обострения (получавшие диетотерапию, антацидные препараты и прокинетики).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета программ «Statsoft Statistica v. 7.0». Во всех случаях результаты теста указывали на нормальное распределение значе-

ний ($p>0,830$). Количественные признаки представлены как среднее арифметическое со стандартным отклонением среднего ($M\pm\sigma$). При оценке различий показателей в сравниваемых группах использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Частоту качественных признаков в группах сравнивали с использованием критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффект от проводимой терапии наблюдался у всех пациентов, но в разные сроки. Так, наиболее значимые симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, такие как изжога, тошнота, отрыжка, чувство дискомфорта в глотке или за грудиной достоверно быстрее купировались у детей 2-й и 3-й групп (табл. 1).

Положительная клиническая динамика у детей 2-й группы, получавших более высокую дозу ингибиторов протонной помпы, выявлялась в более ранние сроки. Так, в первые 2–3 дня лечения у большинства детей 2-й группы ($82,1\pm5,6\%$; $p<0,05$) была купирована изжога, а в 1-й группе она исчезла в первые 2–3 дня лечения лишь у $67,3\pm3,8\%$ детей. Аналогичная динамика отмечена и в 3-й группе детей — изжога исчезла на 2–3-й день лечения у $70,3\pm4,5\%$ ($p<0,05$) пациентов (рис. 1). Чувство дискомфорта в глотке или за грудиной купировалось быстрее у детей 2-й и 3-й групп в сравнении с 1-й группой.

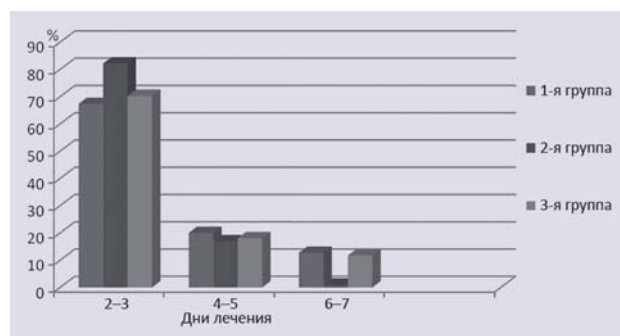


Рис. 1. Исчезновение изжоги в динамике лечения пациентов

Таблица 1. Купирование клинической симптоматики и эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей на фоне лечения (в днях)

Клинический симптом	1-я группа ($n=52$)	2-я группа ($n=56$)	3-я группа ($n=48$)	Группа сравнения ($n=50$)
Изжога	$3,8\pm0,6^{\Delta}$	$2,4\pm0,2^{*\Delta}$	$2,5\pm0,4^{\# \Delta}$	$6,5\pm0,6$
Тошнота	$3,2\pm0,3^{\Delta}$	$2,8\pm0,8^{\Delta}$	$5,2\pm0,8$	$4,2\pm0,2$
Отрыжка	$3,5\pm0,4$	$2,2\pm0,6^{*}$	$2,5\pm0,5^{\#}$	$4,8\pm0,4$
Дискомфорт в глотке или за грудиной	$3,4\pm0,4^{\Delta}$	$2,5\pm0,4^{*\Delta}$	$2,6\pm0,4^{\# \Delta}$	$6,2\pm0,5$
Болевой синдром	$7,8\pm1,1$	$5,9\pm0,7^{*\Delta}$	$6,3\pm0,5^{\Delta}$	$9,5\pm0,6$
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	$17,5\pm1,4$	$14,3\pm1,2^{*\Delta}$	$13,2\pm2,1^{\# \Delta}$	$18,3\pm1,5$

Примечание. * — Достоверность ($p<0,05$) между 1-й и 2-й группой; # — достоверность ($p<0,05$) между 1-й и 3-й группой; Δ — достоверность ($p<0,05$) по отношению к группе сравнения.

Болевой синдром быстрее купировался у детей 2-й группы, получавших ингибиторы протонной помпы в дозе 1 мг/кг. Так, у 30 (53,6±4%; $p<0,01$) детей боль в животе исчезла на 4–5-й день лечения. В 1-й группе у 44 (78,5±5,2%) пациентов и в 3-й группе у 35 (72,9±4,3%) детей боли в животе купировались лишь к концу первой недели лечения, во 2-й группе боли сохранялись до этого периода только у 20 (35,7±2,1%; $p<0,01$) детей (рис. 2). В ходе лечения эндоскопические признаки эзофагита купировались на 14–16-й день у 48 (85,7±3,4%; $p<0,05$) и у 35 (67,3±4,2%) детей 2-й и 1-й групп соответственно. В 3-й группе положительная динамика наблюдалась в более ранние сроки (рис. 3).

Анализ эффективности различных доз омепразола у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью I степени не показал достоверного различия в эффективности исчезновения симптомов при назначении препарата в дозе 0,5 или 1 мг/кг (табл. 2). При использовании эзомепразола в дозе 1 мг/кг у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью II степени выявлено более раннее заживление эрозий.

Как показали результаты наблюдения, при эрозивной форме заболевания эзомепразол в достоверно более короткие сроки способствует купированию клинических и эндоскопических проявлений. Эзомепразол в дозе 1 мг/кг является препаратом выбора при эрозивной форме болезни (табл. 3). Именно этот препарат разрешен детям с 1 г.

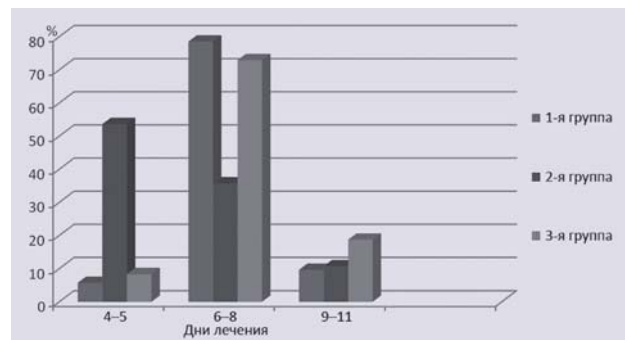


Рис. 2. Влияние терапии на динамику болевого синдрома

Исчезновение клинических симптомов коррелирует с нормализацией кислотности на фоне лечения. Так, по данным исследований кислотообразования у пациентов 1-й группы было более значимое изменение кислотности в сторону ошелачивания в пищеводе и антруме желудка. Во 2-й группе, где назначались высокие дозы ингибиторов протонной помпы, произошла нормализация pH в пищеводе, что сопровождалось быстрым купированием клинической симптоматики. У пациентов 3-й группы отмечен высокий уровень ошелачивания в пищеводе, поскольку антигеликобактерная терапия, воздействуя на этиологический фактор, приводит к более устойчивому результату и нормальным значениям кислотности как в пищеводе, так и в желудке (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью I степени тяжести ингибиторы протонной помпы в дозах 0,5 и 1 мг/кг являются эффективными, однако при меньшей дозировке увеличивается продолжительность курса лечения. При болезни II степени тяжести ингибиторы протонной помпы в дозе 1 мг/кг в более короткие сроки способствуют купированию клинических и эндоскопических проявлений. При рефлюксной болезни I степени препаратами выбора может быть омепразол или эзомепразол, однако при болезни II степе-

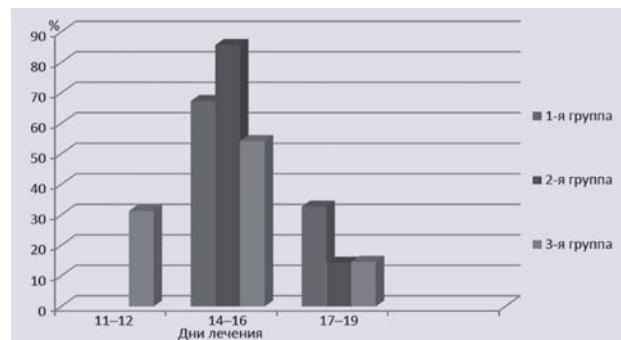


Рис. 3. Динамика исчезновения эндоскопических проявлений

Таблица 2. Эффективность лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) I и II степени различными дозами препаратов ингибиторов протонной помпы (в днях)

Симптомы	Дети с ГЭРБ I степени		Дети с ГЭРБ II степени	
	получавшие омепразол 0,5 мг/кг ($n=17$) 1-я группа	получавшие омепразол 1 мг/кг ($n=16$) 2-я группа	получавшие эзомепразол 0,5 мг/кг ($n=18$) 1-я группа	получавшие эзомепразол 1 мг/кг ($n=20$) 2-я группа
Купирование изжоги	3,3±0,5	3,1±0,2	3,2±0,4	2,2±0,1*#
Исчезновение чувства дискомфорта в глотке или за грудиной	3,5±0,5	2,5±0,2	3,1±0,4	2,3±0,2*
Купирование болевого синдрома	7,7±0,9	6,5±0,4	7,4±0,6	5,4±0,8*
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,4±1,4	16,8±1,2	16,7±1,3	13,6±1,2*#

Примечание. * — Достоверность ($p<0,05$) изменений в зависимости от дозы препарата; # — достоверность ($p<0,05$) изменений между разными препаратами.

Таблица 3. Эффективность лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) различными препаратами группы ингибиторов протонной помпы (в днях)

Симптомы	Дети с ГЭРБ I степени		Дети с ГЭРБ II степени	
	получавшие омепра- зол 0,5 мг/кг (n=17) 1-я группа	получавшие эзо- мепразол 0,5 мг/кг (n=17) 1-я группа	получавшие омепра- зол 1 мг/кг (n=20) 2-я группа	получавшие эзо- мепразол 1 мг/кг (n=20) 2-я группа
Купирование изжоги	3,3±0,5	2,3±0,1*	2,8±0,3	2,2±0,1#
Исчезновение чувства дискомфорта в глотке или за грудиной	3,5±0,5	2,4±0,2*	3,2±0,4	2,3±0,2#
Купирование болевого синдрома	7,7±0,9	6,0±0,5*	7,2±0,5	5,4±0,8#
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,4±1,4	16,8±1,2	16,7±1,3	13,6±1,2#

Примечание. * — Достоверность ($p < 0,05$) изменений между разными препаратами при I степени ГЭРБ и # — при II степени ГЭРБ.

Таблица 4. Динамика кислотности у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне лечения

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	до лечения (n=30)	после лечения (n=30)	p	до лечения (n=30)	после лечения (n=30)	p	до лечения (n=30)	после лечения (n=30)	p
pH (пищевод)	2,1±0,16	3,5±0,14	<0,01	1,8±0,05	4,7±0,25	<0,01	2,2±0,1	4,14±0,17	<0,01
pH (свод желудка)	1,12±0,07	2,85±0,25	0,05	1,1±0,03	2,13±0,12	<0,01	1,25±0,05	2,3±0,13	<0,05
pH (тело)	1,2±0,1	2,3±0,12	<0,05	1,2±0,05	2,2±0,15	<0,05	1,2±0,05	2,5±0,19	<0,01
pH (антрум)	1,1±0,08	2,6±0,13	<0,01	1,48±0,07	2,8±0,16	<0,05	1,14±0,08	3,6±0,14	<0,01

Примечание. p — достоверные изменения после лечения; n — число наблюдений.

ни тяжести предпочтение следует отдать эзомепразолу. Антигеликобактерная терапия у детей, инфицированных *H. pylori*, также оказывает достоверно значимое влияние на динамику клинических проявлений заболевания и особенно эндоскопических признаков поражения пищевода.

На фоне лечения у пациентов всех групп нормализовалась кислотность в пищеводе, хотя во 2-й и 3-й группах уровень pH был выше, чем в 1-й группе. Следовательно, ведущим направлением в лечении гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни у детей является устранение повышенной кислотообразующей функции желудка с использованием ингибиторов протонной помпы.

Сегодня Нексиум® является единственным ингибитором протонной помпы, разрешенным для лечения ГЭРБ у детей с 1 года. Назначение, по показаниям, антигеликобактерной терапии повышает эффективность лечения. Однако в России эрадикационная терапия возможна только у детей старшего возраста, в раннем детском возрасте антигеликобактерная терапия проводится off label.

ЛИТЕРАТУРА

- Запруднов А.М. Лекарственные средства в детской гастроэнтерологии. М: Смит Кляйн Бич 1997; 165. (Zaprudnov A.M. Medicinal funds in pediatric gastroenterology. M: Smith Kline Beach 1997; 165.)
- Peghini P.L., Katz P.U., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors. Am J Gastroenterology 1998; 93: 736–767.
- Савво В.М. Лечение гастродуоденальной патологии у детей с применением H_2 -блокаторов гистамина. Рус мед журн 2003; 11: 100. (Savvo V.M. Treatment gastroduodenal pathology in children with the use of H_2 -histamine blockers. Rus med zhurn 2003; 11: 100.)
- Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Ханакеева З.К. Возрастные аспекты диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Тер гастроэнтерол 2003; 2: 59–62. (Khavkin A.I., Zhikhareva N.S., Hanakaeva Z.K. Age aspects of diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Ter gastroenterol 2003; 2: 59–62.)
- Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей. Педиатрия 2008; 87: 6: 42–48. (Zviagin A.A., Shcherbakov P.L., Pochivalov A.V. Effectiveness of antisecretory action of the second-generation proton pump inhibitors in functional dyspepsia in children. Pediatriya 2008; 87: 6: 42–48.)
- Ida S. Rinsho Nihon Evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. Japenes J Clin Med 2004; 62: 8: 1553–1558.
- Hassall E. Step-up and Step-daun approaches to treatment of gastroesophageal reflux in children. Cur Gastroenterol Reports 2008; 10: 324–331.
- Щербаков П.Л., Потапов А.С., Хавкин А.И. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей. Вopr совр педиат 2005; 1: 4: 94–97. (Shcherbakov P.L., Potapov A.S., Khavkin A.I. et al. Therapy acid dependent diseases digestive organs in children. Vopr sov pedit 2005; 1: 4: 94–97.)
- Van der Pol R.J., Smits M.J., van Wijk M.P. et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic. Pediatrics 2011; 127: 5: 925–935.

Поступила 12.11.14




Нексиум® 10 мг
эзомепразол

Доктор
Спасибо!

Регист-

страционный

номер: ЛП-001170. Меж-

дународное непатентованное название:

эзомепразол. Торговое название: Нексиум®. Лекарственная форма: pellets, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Показания. ГЭРБ: • лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита; • длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива; • симптоматическое лечение ГЭРБ. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В составе комбинированной терапии: • лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*; • профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива). Пациенты, длительно принимающие НПВП: • заживление язвы желудка, связанной с приёмом НПВП; • профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приёмом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска. Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе, идиопатическая гиперсекреция. Противопоказания. Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата. Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Детский возраст до 1 года или масса тела менее 10 кг

(в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов), детский возраст 1-11 лет (по другим показаниям, кроме лечения эрозивного эзофагита и симптоматического лечения ГЭРБ) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме ГЭРБ. Эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен). Побочное действие. Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные при применении препарата Нексиум®, как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении. Часто (>1/100, <1/10): головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор; нечасто (>1/1000, <1/100): дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, сухость во рту, нечеткость зрения, периферические отеки, повышение активности «печеночных» ферментов; редко (>1/10000, <1/1000): реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, гепатит (с желтухой или без), артралгия, миалгия, лейкопения, тромбоцитопения, депрессия, гипонатриемия, возбуждение, замешательство, нарушение вкуса, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, алоpecia, фотосенсибилизация, недомогание, потливость; очень редко (<1/10000): агранулоцитоз, панцитопения, галлюцинации,

агрессивное поведение, печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, мышечная слабость, интерстициальный нефрит, гинекомастия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии, микроскопический колит. Температура хранения – не выше 25°C. Срок годности – 3 года. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дата утверждения – 24.10.2013.



НЕКСИУМ 10 МГ – ТЕРАПИЯ ВЫБОРА ДЛЯ ДЕТЕЙ С ГЭРБ, НАЧИНАЯ С 1 ГОДА^{1,2,3}

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нексиум (пеллеты и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 10мг) Регистрационное удостоверение ЛП-001170. Изменение №3 от 24.10.2013. 2. Tolia et al. BMC Pediatrics 2010;10:41. 3. Vandenplas Y, Rudolph C.D. et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:498–547. Информация для медицинских работников. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалз»: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

NEK-121 733 011-06/02/2014

AstraZeneca 

Роль грелина в формировании метаболических нарушений у детей с артериальной гипертензией

Н.Н. Каладзе, О.К. Алёшина, Н.А. Ревенко

Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского

Ghrelin role in metabolic disorders formation in children with hypertension

N.N. Kaladze, O.K. Alyoshina, N.A. Revenko

S.I. Georgiyevsky Crimean State Medical University

У 164 детей с первичной артериальной гипертензией был определен уровень грелина в сыворотке крови. Обнаружена гипогрелинемия, более выраженная при стабильном течении заболевания и индексе массы тела $>85\%$. Более низкий уровень грелина зафиксирован у девочек. Не найдено корреляционной связи между уровнем грелина и исследованными показателями артериального давления. Выявлено, что нарушения режима питания и устоявшиеся вредные пищевые привычки способствуют развитию гипогрелинемии у детей с первичной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: дети, первичная артериальная гипертензия, грелин.

Serum ghrelin levels were determined in 164 children with primary hypertension. The investigators detected hypoghrelinemia that was more pronounced in children with stable disease and a body mass index of $>85\%$. Lower ghrelin levels were recorded in girls. There was no correlation between ghrelin levels and examined BP values. Eating disorders and established bad eating habits were found to favor the development hypoghrelinemia in children with primary hypertension.

Key words: children, primary hypertension, ghrelin.

Внимание ученых последних лет привлекают вопросы влияния различных регуляторных гормонов на состояние метаболических процессов в организме вне зависимости от вида исследуемой нозологической единицы [1–5]. На сегодняшний день одним из недавно открытых гормонов является грелин, у которого обнаружены многочисленные метаболические и сердечно-сосудистые эффекты. Установлены метаболические факторы, регулирующие уровень плазменного грелина [6]. Наличие грелиновых рецепторов в миокарде и сосудистой стенке предполагает существование регуляторного влияния грелина на сердечно-сосудистую систему. Проведенные исследования показали, что грелин может влиять на величину артериального давления. Однако, мнения по поводу грелинемии в генезе артериальной гипертензии у взрослых противоречивы [7–12]. Польские ученые А. Skoczylas, М. Adamczak исследовали уровень грелина у гипертонивных и нормотонивных подростков с ожирением и не доказали значительную связь грелинемии с повышением артериального давления [11]. В детском возрас-

сте вопрос влияния грелина на сердечно-сосудистую систему, и, в частности, на артериальное давление исследован недостаточно. Поэтому изучение уровня грелина у детей с артериальной гипертензией продолжает представлять научный интерес [13].

Целью работы явилось изучение уровня грелина у детей с первичной артериальной гипертензией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 164 ребенка (101 мальчик и 63 девочки) в возрасте 12–17 лет с первичной артериальной гипертензией. Дети находились на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении Детской клинической больницы Симферополя (55 мальчиков и 27 девочек) и в условиях евпаторийского курорта на базе санатория «Юбилейный» (46 мальчиков и 36 девочек) с 2009 по 2012 г. В зависимости от формы артериальной гипертензии пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили дети со стабильной гипертензией — 51 ребенок (39 мальчиков, 12 девочек); во 2-ю группу вошли дети с лабильной гипертензией — 113 детей (62 мальчика, 51 девочка). Критерием отбора детей в группу с лабильной артериальной гипертензией был гипертонический индекс нагрузки временем в диапазоне 25–60% при уровне среднесуточного систолического и диастолического артериального давления ниже 95-го перцентиля

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:54–57

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом физиотерапии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского
Ревенко Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. той же каф.
Алешина Ольга Константиновна — к.м.н., асс. каф. пропедевтики педиатрии указанного учреждения
295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

по результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Критерием отбора детей в группу со стабильной гипертензией был гипертонический индекс нагрузки временем более 60%, а также уровень среднесуточного и среднедневного систолического артериального давления выше 95-го процентиля по результатам СМАД.

В зависимости от индекса массы тела (масса тела в кг/рост в м²) дети также были разделены на две группы: в 1А группу вошли 98 пациентов (57 мальчиков и 41 девочка) с индексом массы тела ниже 85%; во 2А группу — 66 детей (44 мальчика и 22 девочки) с индексом массы тела выше 85%. Группа контроля была представлена 30 здоровыми детьми, сопоставимыми по возрасту и полу, с нормотензией и нормальным индексом массы тела.

Для анализа пищевого поведения и устоявшихся пищевых привычек все пациенты с первичной артериальной гипертензией проходили анкетирование.

Уровень грелина исследовался иммуноферментным методом с помощью набора DRG Ghrelin (Human) ELISA (EIA-3706) для количественного определения грелина в сыворотке и плазме крови. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel-2010 и Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что уровень грелина отличается по гендерному признаку как в основной, так и в контрольной группе детей. Причем у девочек этот показатель оказался ниже, чем у мальчиков (табл. 1). Основываясь на данных других ученых о зависимости уровня грелина от периода развития ребенка и более низких его показателях во время

полового созревания [14, 15], гендерные различия мы связываем с гиперэстрогемией у девочек пред- и пубертатного возраста.

Обнаруженная гипогрелинемия у пациентов, более выраженная при стабильной артериальной гипертензии, указывает на нарушение процессов регуляции аппетита при артериальной гипертензии. Хотя снижение уровня грелина гормона голода и антипода лептина, на первый взгляд, является физиологичным процессом на фоне гиперлептинемии у всех детей с артериальной гипертензией. При более детальном анализе было установлено наличие гипогрелинемии у 66 (40,2%) детей с ожирением и артериальной гипертензией, у которых регуляция аппетита была нарушена. Это подтверждает, что у детей с артериальной гипертензией регуляторные механизмы лептин-грелиновых взаимодействий утрачиваются.

Далее мы проанализировали изучаемые показатели у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. Была также установлена гипогрелинемия, более выраженная у детей с индексом массы тела >85% (табл. 2). Однако при избытке массы тела гендерные различия в уровнях грелина нивелировались. По нашему мнению, это может быть связано с нарушением в метаболизме половых гормонов и относительной гиперсекрецией эстрогенов при избытке массы тела у мальчиков.

В результате анализа данных СМАД в зависимости от формы заболевания было установлено, что у детей с первичной артериальной гипертензией практически все показатели, за исключением среднесуточного диастолического артериального давления (в основном за счет средненочного), в группе детей с лабильной артериальной гипертензией, были выше, чем у детей из группы контроля (табл. 3)

Таблица 1. Уровни грелинемии ($M \pm m$) у детей со стабильной (САГ) и лабильной артериальной гипертензией (ЛАГ) в зависимости от пола и формы гипертензии

Показатель	Дети с САГ ($n=51$)	Дети с ЛАГ ($n=113$)	Контроль ($n=30$)
Возраст, годы	14,06 $\pm$ 0,19*	13,41 $\pm$ 0,12	13,97 $\pm$ 0,30
Грелин (мальчики), нг/мл	10,93 $\pm$ 1,64 [^]	23,50 $\pm$ 2,93*	52,34 $\pm$ 5,43
Грелин (девочки), нг/мл	8,85 $\pm$ 0,30***	14,56 $\pm$ 2,14*	40,55 $\pm$ 5,15
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,4 $\pm$ 1,4	16,8 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,3

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями группы с ЛАГ: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; [^] — $p < 0,001$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: # — $p < 0,001$.

Таблица 2. Уровень грелинемии ($M \pm m$) у детей с артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и пола

Показатель	Дети с ИМТ >85% ($n=66$)	Дети с ИМТ <85% ($n=98$)	Контроль ($n=30$)
Возраст, годы	13,83 $\pm$ 0,18	13,46 $\pm$ 0,13	13,97 $\pm$ 0,30
Грелин (мальчики), нг/мл	12,72 $\pm$ 2,26***	22,12 $\pm$ 2,89**	52,34 $\pm$ 5,43
Грелин (девочки), нг/мл	10,75 $\pm$ 2,37**	14,93 $\pm$ 2,35**	40,55 $\pm$ 5,15

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями группы с ИМТ <85%: * — $p < 0,05$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Показатели СМАД (в мм рт.ст.) у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от формы гипертензии

Показатель	ЛАГ (n=113)	САГ (n=51)	Контроль (n=30)
САД _{ср.-сут.}	120,47±0,58 [#]	130,42±1,23 ^{###}	114,27±1,06
ДАД _{ср.-сут.}	68,59±0,57	74,20±1,24 ^{###}	67,50±0,89
САД _{ср.-дневн.}	127,19±0,69 [#]	136,50±1,36 ^{###}	118,63±1,68
ДАД _{ср.-дневн.}	75,96±0,86 [#]	78,96±1,47 [#]	71,20±1,31
САД _{ср.-ноч.}	110,76±1,06 [#]	120,72±1,48 ^{###}	105,90±1,37
ДАД _{ср.-ноч.}	59,56±0,88	64,66±1,36 [#]	60,37±1,04
САД _{макс.}	148,24±0,96 [#]	158,31±1,71 ^{###}	134,80±1,10
ДАД _{макс.}	94,82±0,99 [#]	100,35±1,96 ^{###}	82,77±1,23
ПАД _{ср.-сут.}	51,77±0,66 [#]	55,78±1,60 ^{###}	46,07±0,75

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями из группы с ЛАГ: * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: # — $p<0,01$; ## — $p<0,001$. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление

При сравнении результатов СМАД в обеих группах обнаружено, что все показатели давления у детей со стабильной артериальной гипертензией были достоверно выше, чем у детей с лабильной гипертензией, за исключением среднесуточного диастолического артериального давления, где имелась только тенденция к более высокому уровню, по сравнению с аналогичным показателем в группе детей с лабильной артериальной гипертензией. По данным литературы, наличие у больного повышения среднесуточных и ночных значений систолического артериального давления ассоциируется с нарушением диастолической функции миокарда и в дальнейшем недостаточное снижение систолического давления ночью способствует увеличению массы миокарда и развитию гипертрофии левого желудочка. Кроме того, повышенное пульсовое артериальное давление рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного долгосрочного прогноза в отношении смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно

от ишемической болезни сердца [16, 17].

В зависимости от индекса массы тела все показатели систолического артериального давления, среднесуточного и максимального диастолического давления, а также среднесуточного пульсового давления у детей обеих групп были достоверно выше аналогичных значений группы контроля (табл. 4). При сравнении значений СМАД у пациентов в зависимости от индекса массы тела нами не обнаружено достоверной статистической разницы, за исключением показателя среднесуточного диастолического артериального давления (в основном за счет среднесуточного), достоверно более низкого у детей с повышенным индексом массы тела, а также среднесуточного пульсового артериального давления, достоверно более высокого у пациентов с избыточной массой.

При анализе пищевого поведения наших пациентов выявлено, что 152 (92,7%) больных с первичной артериальной гипертензией соблюдали нерациональный режим питания (менее 5 раз в день). Причем

Таблица 4. Показатели СМАД (в мм рт.ст.) у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

Показатель	ИМТ<85%о (n=98)	ИМТ>85%о (n=66)	Контроль (n=30)
САД _{ср.-сут.}	123,55±0,85 [#]	123,63±1,04 [#]	114,27±1,06
ДАД _{ср.-сут.}	71,45±0,81 [#]	68,67±0,77 [*]	67,50±0,89
САД _{ср.-дневн.}	129,87±0,97 [#]	130,51±1,06 [#]	118,63±1,68
ДАД _{ср.-дневн.}	78,24±1,03 ^{###}	74,88±1,04 ^{##}	71,20±1,31
САД _{ср.-ноч.}	113,25±1,54 [#]	114,76±1,22 [#]	105,90±1,37
ДАД _{ср.-ноч.}	61,65±1,11	60,39±0,90	60,37±1,04
САД _{макс.}	150,94±1,14 [#]	152,21±1,56 ^{##}	134,80±1,10
ДАД _{макс.}	96,69±1,20 [#]	96,32±1,49 ^{##}	82,77±1,23
ПАД _{ср.-сут.}	51,78±0,83 ^{##}	54,91±1,14 ^{###} $p_1<0,05$	46,07±0,75

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями из группы с ИМТ<85%о: * — $p<0,05$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: # — $p<0,05$; ## — $p<0,001$.

все дети с избыточной массой тела и 42 (25,6 %) ребенка с нормальной массой тела питались не более 2–3 раз в день, получая недостаточный объем калорий и полезных микроэлементов либо дополняя свой пищевой рацион гиперкалорийными перекусами. 134 (81,7%) ребенка испытывали пристрастие к сладкому, однако 82 (50,0%) пациента употребляли шоколад и другие углеводистые продукты без режима, иногда заменяя ими прием пищи. В то же время среди больных с первичной артериальной гипертензией не было пациентов с анорексией или булимией.

У больных с первичной артериальной гипертензией и избыточной массой тела были выявлены следующие пищевые погрешности: у 56 (84,8%) подростков отмечалось избыточное употребление животного жира; у 34 (51,5%) — дефицит фруктов и овощей в рационе; у 41 (62,1%) — излишнее использование углеводистых продуктов и сахара.

Гипогрелинемия была выявлена у 138 (84,1%) пациентов, из которых 108 питались нерационально. По нашему мнению, нарушение режима питания и устоявшиеся вредные пищевые привычки, несомненно, способствуют развитию гипогрелинемии.

Таким образом, в проведенном исследовании была обнаружена гипогрелинемия у детей с первичной артериальной гипертензией, более выражен-

ная при стабильной гипертензии и индексе массы тела $>85\%$ ($p < 0,001$). Однако мы, как и польские ученые А. Skoczylas, М. Adamczak, не доказали ее значимую связь с повышением артериального давления [11]. Нами не найдено корреляционной связи между уровнем грелина и исследованными показателями артериального давления ($r =$ от 0,09 до 0,02). С нашей точки зрения, данный факт вполне правомочен, так как доказательства сторонников воздействия гипогрелинемии на эти показатели были основаны на незначительной разнице систолического (5 мм рт. ст.) и диастолического артериального давления (2 мм рт. ст.) между категориями больных с самым высоким и самым низким уровнем грелина [7, 8, 10].

ВЫВОДЫ

1. У детей с первичной артериальной гипертензией установлена выраженная гипогрелинемия, которая, по результатам нашего исследования, напрямую не зависит от суточных показателей артериального давления.

2. Нарушение режима питания и устоявшиеся вредные пищевые привычки, несомненно, способствуют развитию гипогрелинемии у детей с первичной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

- Кириенкова Е.В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм 2012; 1: 3–8. (Kiriienkova H.V. Metabolic and cardiovascular ghrelin's effects. Ozhirenie i metabolism 2012; 1: 3–8.)
- Школьник В.В. Изменение уровней циркулирующего грелина у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Запорожский мед журн 2011; 13: 4: 142–146. (Shkolnik V.V. Change of circulating ghrelin's level at patients with various components of a metabolic syndrome. Zaporozhskij med zhurn 2011; 13: 4: 142–146.)
- Barazzoni R. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92: 3935–3940.
- Becskei C. The anti-ghrelin spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin- but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate nucleus. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1: 85–92.
- Dimaraki E.V., Jaffe C.A. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7: 4: 237–249.
- Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004; 144: 1: 36–42.
- Fagerberg B., Hulthen L.M., Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. Metabolism 2003; 52: 1460–1463.
- Ingelsson E. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3149–3157.
- Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. Circulation 2004; 110: 24: 3674–3679.
- Pöykkö S.M. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. Diabetes 2004; 52: 2546–2553.
- Skoczylas A. Cilazapril increases plasma ghrelin concentration in obese patients with arterial hypertension. Polish J Endocrinol 2010; 61: 1: 21–27.
- Tritos N.A., Kokkotou E.G. The Physiology and Potential Clinical Applications of Ghrelin, a Novel Peptide Hormone. Mayo Clin Proc 2006; 81: 5: 653–660.
- Каладзе Н.Н., Алёшина О.К., Ревенко Н.А. Влияние грелина на метаболические процессы в организме и артериальное давление у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2014; 6: 46–51. (Kaladze N.N., Aleshina O.K., Revenco N.A. Effect of ghrelin on metabolic processes in the body and blood pressure in children. Ros vestn perinatol i pediat 2014; 6: 46–51.)
- Garcia E.A., Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 2: 142–147.
- Whatmore A.J. Ghrelin Concentrations in Healthy Children and Adolescents. Clin Endocrinol 2003; 59: 5: 649–654.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М 2004; 244. (Kobalava G.D., Gudkov K.M. Secrets of arterial hypertension: answers to your questions. М 2004; 244.)
- Нужная Т.Г. Взаимосвязь диастолической функции левого желудочка с суточным профилем артериального давления у пожилых пациентов, проживающих на Севере. Сердечная недостаточность 2006; 6: 6: 242–244. (Nuzhnaya T.G. Interrelation of diastolic function of the left ventricle with a daily profile of arterial pressure at the elderly patients living in the north. Serdechnaya nedostatochnost' 2006; 6: 6: 242–244.)

Поступила 07.11.14

Факторы семейного, ante- и перинатального анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей

О.А. Львова, Л.В. Шалькевич, А.Н. Тырсин, Н.Н. Кузнецов, О.П. Ковтун

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; Научно-инженерный центр «Надежность и ресурс больших систем и машин» УрО РАН, Екатеринбург, Россия

The factors of family, ante- and perinatal histories in the prediction of stroke in children

O.A. Lvova, L.V. Shalkevich, A.N. Tyrsin, N.N. Kuznetsov, O.P. Kovtun

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; Science and Engineering Center "Reliability and Resource of Large Systems and Machines", Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Проведена оценка возможности прогнозирования типа инсульта (ишемический/геморрагический), дебютирующего в детском возрасте. В анализ взяты данные из акушерско-гинекологического и перинатального анамнеза (сведения из выписных карт родильных домов, 43 показателя) матерей и детей, которые перенесли геморрагический инсульт ($n=53$), ишемический инсульт ($n=101$) и транзиторную ишемическую атаку ($n=44$). Проведено анкетирование семей пациентов для уточнения сведений о семейной тромбофильной и геморрагической предрасположенности, матери обследованы на носительство 12 полиморфизмов генов протромботического спектра. Описаны особенности течения беременности и родов у матерей, а также периода адаптации детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения; зафиксированы корреляционные пары слабой силы для каждого типа болезни ($r=0,41-0,58$; $p<0,05$); вероятность правильного распознавания по этим сведениям была низкой. Комбинация данных акушерско-гинекологического, семейного, тромбофильного и геморрагического анамнеза с результатами молекулярно-генетического обследования матерей привела к формулировке прогностического правила, которое с высокой точностью может распознавать тип нарушения мозгового кровообращения по 13 параметрам из указанного блока данных (геморрагический инсульт — 83,3%, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака — 95,6%). Разработанный прогностический алгоритм может быть использован для поиска групп риска по развитию острой цереброваскулярной патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, инсульт, перинатальная патология, тромбофилия, прогноз.

Whether the type (ischemic or hemorrhagic) of childhood stroke might be predicted from the obstetric/gynecological and perinatal history data (clinical notes from maternity hospitals, 43 indicators) of mothers and infants who had sustained hemorrhagic stroke ($n=53$), ischemic stroke ($n=101$), and transient ischemic attack ($n=44$) was assessed. The patients' families were interviewed using questionnaires to clarify information about family thrombophilic and hemorrhagic predispositions, the mothers were examined for carriage of 12 prothrombotic gene polymorphisms. The study showed the specific features of maternal pregnancy and labor and an adaptation period in infants with acute cerebrovascular accident; weak correlation pairs were recorded for each type of disease ($r=0,41-0,58$; $p<0,05$); the probability of a correct recognition from this information was low. A set of maternal obstetric/gynecological, family, thrombophilic, and hemorrhagic history data and molecular genetic examination results has led to the statement of a prognostic rule that can recognize the type of cerebrovascular disorder with a high degree of accuracy, by using 13 indicators from the mentioned data block (hemorrhagic stroke (83,3%), ischemic stroke or transient ischemic attack (95,6%)). The developed prognostic algorithm may be used to seek groups at risk for acute cerebrovascular disorder in childhood.

Key words: children, stroke, perinatal disease, thrombophilia, prognosis.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:58–65

Адрес для корреспонденции: Львова Ольга Александровна — к.м.н., доц., зав. каф. неврологии детского возраста и неонатологии Уральского государственного медицинского университета

Кузнецов Николай Николаевич — к.м.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии указанного учреждения

Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии, проректор указанного учреждения

620219 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Шалькевич Леонид Валентинович — к.м.н., доц., зав. каф. детской неврологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

Тырсин Александр Николаевич — д.т.н., доц., в.н.с. Научно-инженерного центра «Надежность и ресурс больших систем и машин» УрО РАН

620049 Екатеринбург, ул. Студенческая, д. 54а

Среди всех нарушений здоровья у детей первых лет жизни перинатально обусловленная церебральная и соматическая патология продолжает занимать ведущее место как по показателям заболеваемости, так и по причинам инвалидности. В силу ряда сложившихся обстоятельств в отечественной перинатологии имеется тенденция к гипердиагностике пре- и интранатальных повреждений нервной системы [1, 2]. На фоне склонности к признанию высокой значимости влияния перинатальной патологии на развитие ребенка среди неврологов преобладают два упрощенных подхода к ее анализу. Первый — в виде констата-

ции общего факта влияния неблагоприятного перинатального анамнеза на развитие патологии нервной системы с отсутствием конкретизации, и второй — подробное рутинное перечисление особенностей течения беременности у матерей и периода адаптации новорожденных в родильном доме без критической переработки. В то же время очевидно, что патологические факторы ante-, intra- и неонатального периода оказывает неравнозначное влияние на различные этапы формирования и созревания нервной системы плода и новорожденного [3].

Среди заболеваний, наиболее активно изучаемых в последнее десятилетие в связи с ростом их медико-социальной значимости, патология гемостаза и связанные с ней тромботические осложнения занимают одно из первых мест. В акушерской практике генетически детерминированное макро- и микротромбообразование может лежать в основе таких осложнений беременности, как внутриутробная задержка развития плода, гестоз и преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, фетоплацентарная недостаточность, синдром привычной потери плода и т.д. [2–6]. Среди этиологических факторов острых нарушений мозгового кровообращения в детском и молодом возрасте наследственные и врожденные тромбофилии вышли на первое место [7–9].

Нами была проведена оценка возможности построения прогноза развития различных типов острых нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте на базе комплексного количественного и качественного анализа показателей семейного, акушерско-гинекологического, перинатального, а также тромбофильного анамнеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 198 семей, в которых были дети с развившимся острым нарушением мозгового кровообращения в возрасте до 18 лет. Из них 53 ребенка перенесли геморрагический инсульт, 101 — ишемический инсульт, 44 — транзиторную ишемическую атаку.

Научный поиск был проведен в два этапа. На первом мы проанализировали данные акушерско-гинекологического профиля матерей и характер течения ante- и перинатального периода их детей с острым нарушением мозгового кровообращения, на втором — данные семейного анамнеза и анамнеза жизни этих женщин со сбором сведений о носительстве прокоагулянтных полиморфизмов генов. Эти данные были получены из выписных карт родильных домов Екатеринбург и Свердловской области. Всего в указанном блоке у каждого пациента было проанализировано 43 показателя течения беременности, родов и периода адаптации новорожденных в родильном доме.

Большая часть матерей детей с геморрагическим инсультом, ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой ($n=27$, $n=63$, $n=39$ соответственно) была проинтервьюирована по анкете протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [10]. В анкете содержится 50 вопросов, направленных на получение информации по более чем 200 показателям. Было также проведено обследование проанкетированных женщин на носительство полиморфизмов генов протромботического спектра (SNP, всего 12 точек). Исследованы гены системы гемостаза — FGB: 455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G (8 точек); гены фолатного цикла — MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756 A>G (4 точки). Детекция носительства аллельных вариантов генов проводилась при первой встрече с матерью на неотложном или амбулаторном этапе после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения у ребенка методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из венозной крови матери.

Все данные были проанализированы с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7. Для улучшения процессов распознавания с точки зрения математической обработки данных нами введена градация степени влияния факторов риска на систему мать—плод или новорожденного на этапе родильного дома по принципу дифференцированной балльной оценки — чем выше балл, тем большее влияние оказывает повреждающий фактор: за 1 принимали благополучный соматический фон текущей беременности, за 2 — соматические заболевания в количестве одного—двух, за 3 — в количестве трех—четырех и т.д. В отдельных случаях, если данные из медицинских документов или лабораторного блока отсутствовали, сведения были реконструированы с помощью процедуры «восстановления пропущенных данных» по методу наименьших квадратов [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при количественной оценке акушерско-гинекологического анамнеза женщин, ante- и перинатального анамнеза их детей с острым нарушением мозгового кровообращения, представлены в табл. 1. В подавляющем большинстве случаев были выявлены заболевания, оказывающие влияние на кровоснабжение и метаболизм плода: только 4 женщины в группе геморрагического инсульта (ГИ), 3 — в группе ишемического инсульта (ИИ) и 1 — в группе транзиторной ишемической атаки (ТИА) были здоровы.

Таблица 1. Характеристика показателей анамнеза матерей и их детей по данным выписных карт родильных домов

Показатель	ГИ, n=53		ИИ, n=101		ТИА, n=44	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Течение настоящей беременности и сведения из анамнеза матери						
Беременность по счету:						
1–2	36	66,67	73	72,28	34	77,27
3–4	10	18,52	14	13,86	7	15,91
5 и более	7	14	13	12,87	3	6,82
Аборты	9	17,64	24	23,76	6	13,64
Мертворождение, выкидыш	6	11,76	7	6,93	2	4,55
Физиологическое течение беременности	11	27,57	19	18,81	7	15,91
Токсикоз первой половины	7	14	24	23,76	7	15,91
ОПГ-гестоз	19	38	46	45,54	22	50
Анемия	13	26**	38	37,62	21	47,73
Инфекционные заболевания	21	42,86	41	40,59	15	34,09
Неинфекционные заболевания	22	45,83	45	44,55	18	40,91
Всего заболеваний во время беременности:						
1–2	24	44,44	47	46,53	17	38,64
3–4	14	25,9	19	18,81	12	27,27
5 и более	7	12,96**	24	23,76	13	29,55
ХФПН	10	20	15	14,85	9	20,45
Угроза прерывания	15	30,0	25	24,75	10	22,73
Физиологическое течение родов	36	72,0	60	59,41	33	75,0
Роды в срок	44	83,02**	80	79,21*	42	95,45
Кесарево сечение по экстренным показаниям	3	5,67	4	3,96	2	4,55
Неонатальный период						
Состояние при рождении норма	31	59,62	55	54,46	34	72,27
Масса при рождении менее 2500 г	7	13,21	16	15,84	2	4,55
Оценка по шкале Апгар:						
6–8 баллов	33	63,46	68	67,32	20	51,28
5 и менее баллов	5	9,61	7	6,93	2	5,13
СВУЗРП	6	11,76	23	22,77*	1	2,28
Необходимость помещения ребенка в ПИТ, РАО в родильном доме	10	19,61	26	26,26*	4	9,09
Антибактериальная терапия в родильном доме	19	37,25	33	32,67	10	22,73
Инфузионная терапия в родильном доме	18	35,29	43	42,57	11	25
Необходимость перевода из родильного дома в ОПН	16	31,37**	31	30,69*	2	4,55
Диагностика гипоксии при выписке/перевode в ОПН	25	48,08	54	53,46	21	47,72
Диагностика сочетания гипоксии и соматической патологии при выписке/перевode в ОПН	22	43,14	50	49,50	19	43,18

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ГИ и ИИ; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ГИ и ТИА; # — $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА. ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность, СВУЗРП — синдром внутриутробной задержки развития плода, ПИТ — пост интенсивной терапии, РАО — отделение реанимации, ОПН — отделение патологии новорожденных. Здесь и в табл. 2–4: ГИ — геморрагический инсульт; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Большое количество инфекционных очагов и связанный с ним высокий риск внутриутробного инфицирования, патологическое течение беременности с нарастанием его выраженности к позднему антенатальному периоду создают неблагоприятный фон для формирования, развития и созревания нервной системы, а также цереброваскулярного русла у ребенка.

При анализе влияния факторов акушерско-гинекологического анамнеза на течение периода адаптации младенцев нами были зафиксированы корреляционные связи низкой силы. Так, для геморрагического варианта острого нарушения мозгового кровообращения установлены следующие пары: преждевременные роды у матери — масса новорожденного менее 2500 г ($r=0,49$; $p<0,05$); указание в анамнезе на мертворождение или выкидыши — оценка по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,49$; $p<0,05$) и перевод в условиях родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии ($r=0,48$; $p<0,05$). Родоразрешение путем кесарева сечения по экстренным показаниям напрямую коррелировало с массой новорожденного менее 2500 г ($r=0,49$; $p<0,05$), оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,49$; $p<0,05$), переводом в условиях родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии ($r=0,50$; $p<0,05$), необходимостью проведения инфузионной терапии в условиях родильного дома ($r=0,41$; $p<0,05$) и перевода из родильного дома для дальнейшего выхаживания в неонатальное отделение ($r=0,58$; $p<0,05$).

В то же время в группе больных с ишемическим инсультом таких пар оказалось меньше: преждевременные роды у матери влияли на рождение детей с низкой массой тела — менее 2500 г ($r=0,55$; $p<0,05$), на перевод в условиях родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии ($r=0,42$; $p<0,05$) и на потребность дальнейшего выхаживания в неонатальном отделении ($r=0,43$; $p<0,05$); факт запоздалого начала родовой деятельности был связан с оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,57$; $p<0,05$). В группе пациентов с транзиторной ишемической атакой продемонстрировано влияние родоразрешения путем кесарева сечения по экстренным показаниям на синдром задержки внутриутробного развития плода ($r=0,48$; $p<0,05$) с оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,47$; $p<0,05$).

В целом, интранатальный период можно было определить как относительно благополучный (особенно в группе детей с транзиторной ишемической атакой), однако не следует недооценивать его вклад в формирование цереброваскулярной патологии в более старшем возрасте. По мнению ряда специалистов, натальная травма вследствие нарушений родовой деятельности у матери становится основой, на которой в дальнейшем возможна реализация стеноза и тромбоза сосудов вертебро-базилярного бассейна [12, 13].

Выявленные взаимосвязи в паре мать—ребенок, неблагополучное течение периода адаптации к новым условиям жизни у младенцев на этапе родильного дома, комбинированное поражение нервной системы и соматической сферы могут служить основой для торпидного течения перинатальной патологии, недостаточного кровоснабжения церебральных структур, снижения резерва репаративных возможностей нервной ткани в дальнейшем [2, 9, 15, 16]. По данным литературы, отягощенный перинатальный анамнез встречается у каждого четвертого пациента с острым нарушением мозгового кровообращения и в большей степени ассоциируется с неонатальным и фетальным возрастом дебюта болезни [2, 9, 17]. Однако мы не обнаружили такой закономерности: ни один показатель акушерско-гинекологического анамнеза матери и/или течения перинатального периода у ребенка не продемонстрировал статистически достоверной связи с оцениваемыми возрастными периодами.

Нами предложена схема прогнозирования типа острого нарушения мозгового кровообращения (геморрагический, ишемический, преходящий) на основе данных особенностей течения перинатального периода. По 43 показателям, полученным из выписных карт родильных домов, с помощью дискриминантного анализа был выполнен поиск информативных признаков, по которым группы (геморрагический инсульт, ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака) достоверно различались ($p<0,05$). Таким требованиям удовлетворяли следующие 12 переменных: настоящая беременность — первая или вторая по счету, наличие аборт в анамнезе; тяжелые формы гестоза, инфекционные и/или соматические заболевания во время настоящей беременности; количество заболеваний во время беременности 3—4; синдром внутриутробной задержки развития плода; масса при рождении более 3500 г; изменение в показателях биохимического анализа крови у новорожденного в родильном доме; необходимость помещения ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии в родильном доме; необходимость перевода ребенка в отделение патологии новорожденных, сочетание соматического и неврологического неблагополучия при выписке/переведе новорожденного из родильного дома.

Построение классификационной матрицы показало, что вероятность правильного распознавания для геморрагического инсульта составила 22,9%, ишемического инсульта — 83,2%, транзиторной ишемической атаки — 43,6% (в среднем 58,8%). Графическое выражение рассчитанного прогноза представлено на рисунке. В целом, достоверность прогноза находится на невысоком уровне и на данном этапе его использование в практическом здравоохранении затруднительно, особенно в случае геморрагического типа острого нарушения мозгового кровообращения.

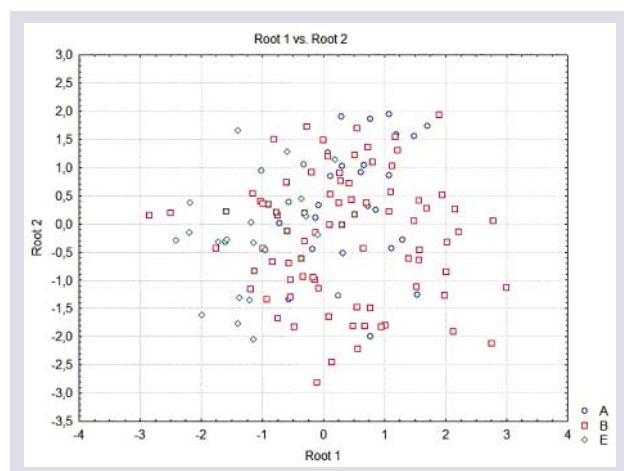


Рисунок. Диаграмма рассеивания объектов на плоскости двух дискриминантных функций.

А — пациенты с геморрагическим инсультом, В — с ишемическим, Е — с транзиторными ишемическими атаками.

Для повышения точности прогноза в будущем необходимо введение новых переменных либо укрупнение исследуемых групп.

Таким образом, особенности течения ante-, intra- и перинатального периода и связанная с ними патология не могут выступить весомыми, облигатными и самостоятельными факторами риска развития и определения типа острого нарушения мозгового кровообращения у детей. Однако именно перинатально обусловленная органическая предрасположенность облегчает реализацию других провоцирующих нарушение мозгового кровообращения факторов, например, болезней свертывающей системы, измененного состояния сосудистой стенки и т.д.

На втором этапе исследования мы проанализировали показатели семейного анамнеза и анамнеза жизни, полученные путем анкетирования матерей изучаемой группы детей, а также данные о носительстве у них прокоагулянтных полиморфизмов генов (табл. 2). В семьях пациентов отмечена достаточно высокая предрасположенность к наследственным нарушениям в системе свертывания, в сторону

Таблица 2. Сведения о геморрагической и тромботической настроенности в семьях детей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Показатель	ГИ, n=27		ИИ, n=63		ТИА, n=39	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Геморрагические проявления у родителей и в семье	21	77,78*	24	38,09 [#]	21	53,84
Тромботические события у родителей и в семье в возрасте до 50 лет	14	40,00	44	55,70	23	54,76
Смерть родственников от тромботических событий в возрасте до 50 лет	1	4,00	10	18,75	3	7,50
Число тромбофильно значимых полиморфизмов у матери, всего ($M \pm m$)	2,83 $\pm$ 0,29		3,14 $\pm$ 0,18 [#]		2,21 $\pm$ 0,27	
Число тромбофильно значимых полиморфизмов у матери, в гомозиготном состоянии ($M \pm m$)	0,94 $\pm$ 0,29		0,86 $\pm$ 0,14 [#]		0,29 $\pm$ 0,12**	

как гипо-, так и гиперкоагуляции. Тем не менее, ни у кого из обследованных детей или их родственников ни тромбофилия, ни геморрагические синдромы не были верифицированы до факта диагностики инсульта у ребенка.

Система свертывания крови контролируется более чем 400 генами и является острофазовой; не исключено, что формирование того или иного варианта острого нарушения мозгового кровообращения у каждого ребенка может пойти по сценарию как геморрагического, так и ишемического типа. Полагают, что именно врожденные нарушения коагуляции на ранних этапах жизни составляют 50–87% среди всех возможных причин ишемических инсультов детского возраста [8, 10, 18–20], носители трех и более тромбофильных полиморфизмов имеют высокие шансы оказаться в группе риска по реализации этой многофакторной патологии [16]. Непосредственная связь наследственных геморрагических синдромов и возможности формирования геморрагического инсульта не вызывают сомнений, однако описание геморрагического инсульта в качестве клинического дебюта этих заболеваний встречается в единичных источниках литературы и носит дискуссионный характер [21–23].

Подходы к прогнозированию типа острого нарушения мозгового кровообращения выполнялись согласно алгоритму, описанному выше. При этом в анализ были взяты данные из анкет, результаты обследования на носительство полиморфизмов генов как по отдельности, так и в комбинации. Во всех трех вариантах анализа распознаваемость ишемического инсульта оставалась неизменно высокой (более 80%), транзиторной ишемической атаки — низкой, геморрагического инсульта — нарастала по мере включения большего количества данных (табл. 3). В итоге нами проведено объединение пациентов с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом в единую группу как с целью укрупнения блока данных, так и по ишемическому типу острого нарушения мозгового кровообращения (диагноз транзиторной ишемической атаки, как правило, устанавливается

Таблица 3. Уровень прогнозирования типа острого нарушения мозгового кровообращения в зависимости от анамнестических и молекулярно-генетических данных, полученных в семьях детей

Группы	Анкета	SNP	Анкета + SNP	Анкета + SNP
Количество анализируемых /включенных в прогностическое правило параметров, абс	50/16	35/9	85/15	85/13
ГИ, %	50,00	73,68	88,89	83,33
ИИ, %	81,67	81,82	84,38	95,56
ТИА, %	57,14	45,45	58,33	

Примечание. Анкета — сведения из анкеты протокола Всероссийского регистра (изолированно); SNP — результаты молекулярно-генетического обследования (изолированно); Анкета + SNP — сведения из анкеты протокола Всероссийского регистра и результаты молекулярно-генетического обследования (в совокупности).

катамнестически по завершении 24-часового промежутка, а на этапе приемного покоя стационара ведется принципиальный поиск — ишемический или геморрагический вид инсульта развивается у ребенка).

Правило прогноза сформулировано именно для последнего варианта группировки пациентов; параметры (Var), показавшие свою значимость в процессе формирования правила прогноза, а также значение коэффициентов для них, рассчитанных математическими методами, представлены в табл. 4. По имеющимся данным, с помощью логистической регрессии был сформирован интегративный прогностический индекс (ИПИ) по формуле:

$$\text{ИПИ} = -2,2424 + b_1 \text{Var}_1 + b_2 \text{Var}_2 + b_3 \text{Var}_3 + b_4 \text{Var}_4 + b_5 \text{Var}_5 + b_6 \text{Var}_6 + b_7 \text{Var}_7 + b_8 \text{Var}_8 + b_9 \text{Var}_9 + b_{10} \text{Var}_{10} + b_{11} \text{Var}_{11} + b_{12} \text{Var}_{12} + b_{13} \text{Var}_{13}.$$

Прогноз развития инсульта и его типа определяется на основании полученного цифрового значения формулы: если рассчитанный по прогностическому правилу результат укладывается в числовой промежуток меньше нуля, то у ребенка прогнозируется

геморрагический вид инсульта (чувствительность — 83,33%), в случае получения числа больше нуля — ишемический тип острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака (чувствительность — 95,56%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варианты течения ante-, интранатального периода и перинатально обусловленная соматическая и неврологическая патология не могут выступить независимыми и существенными факторами риска развития определенного типа острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей и патологическое течение ante-, интра- и неонатального периодов жизни, во-первых, создают неблагоприятный фон для формирования, развития и созревания нервной системы и цереброваскулярного русла у плода и новорожденного; во-вторых, способствуют реализации тромбоза или кровоизли-

Таблица 4. Данные переменных Var и коэффициентов bj для расчета прогностического правила типа острого нарушения мозгового кровообращения у детей по сведениям анкеты протокола Всероссийского регистра и результатам молекулярно-генетического обследования матерей

Информативные параметры, по которым группы (ГИ, ИИ+ТИА) достоверно различались	Обозначение параметра	Коэффициент	Значение коэффициента
Тромботические события у кровных родственников в возрасте до 50 лет	Var ₁	b ₁	5,8474
Наличие в семье родственников с тромбозами нецеребральной локализации в возрасте до 50 лет	Var ₂	b ₂	–7,1747
Нарушение менструального цикла у матери	Var ₃	B ₃	–1,1679
Хламидийная инфекция у матери	Var ₄	b ₄	28,7671
Прием контрацептивов, сопровождавшийся осложнениями	Var ₅	b ₅	1,2791
Пороки развития плода в анамнезе	Var ₆	b ₆	–3,4049
Полиморфизм F2: 20210 GG	Var ₇	b ₇	0,1000
Полиморфизм F7: 10976 AA	Var ₈	b ₈	40,5132
Полиморфизм F13: 103 TT	Var ₉	b ₉	0,9126
Полиморфизм ITGA2: 807C>T	Var ₁₀	b ₁₀	2,2778
Полиморфизм MTRR: 66 A>G	Var ₁₁	b ₁₁	–2,7695
Полиморфизм MTHFR: 677 TT	Var ₁₂	b ₁₂	–4,7658
Всего SNP генов ферментов фолатного цикла	Var ₁₃	b ₁₃	1,7179

яния при наличии других факторов риска острого нарушения мозгового кровообращения на ранних этапах жизни; наконец, могут стать основой для недостаточного кровоснабжения церебральных структур, снижения резерва репаративных возможностей нервной ткани в условиях болезни.

Матери пациентов были носителями от 2 до 8 полиморфизмов генов протромботического и прокоагулянтного спектра, которые в изолированном виде не были неизбежным фактором риска тромботических или геморрагических событий, однако могли способствовать семейной предрасположенности к нарушениям баланса в системе свертывания.

Нами выявлена высокая эффективность опроса родителей с использованием анкеты протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [10]. Для прогнозирования ишемического типа острого нарушения мозгового кровообращения у детей данный блок анамнестических сведений показал свою предиктивную эффективность, сопоставимую с результатами молекулярно-генетического обследо-

вания матерей (более 80%). Для результативной распознаваемости геморрагического инсульта требовался больший набор и комбинация семейных, анамнестических фактов и генетических данных.

Представленные сведения акцентируют внимание врачей-неврологов на необходимости тщательного сбора сведений о наследственной и семейной тромбофильной предрасположенности, осложненном течении внутриутробного периода жизни плода и периода адаптации новорожденного в качестве фенотипического маркера протромботического статуса.

С позиции представленного математического метода скрининг на тромбофилию по семейному принципу рекомендуется проводить независимо от типа инсульта и возрастного периода детства, на который пришелся факт острого нарушения мозгового кровообращения. Разработанный прогностический алгоритм может выступить как вариант поиска декретированных групп по развитию острой цереброваскулярной патологии в нетипичном возрасте и соответственно стать поводом для обсуждения мер первичной профилактики такого редкого, но в то же время драматического заболевания, как инсульт у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улезко Е.А., Шанько Г.Г., Недзведь М.К. Энцефалопатия новорожденных и родовая черепно-мозговая травма: клиничко-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение. Минск: Харвест 2009; 319. (Ulezko E.A., Shanko G.G., Nedzvedz M.K. Newborn encephalopathy and intranatal traumatic brain injury: clinical and neurophysiological studies, differential diagnosis, pathomorphology, treatment. Minsk: Harwest 2009; 319.)
2. Шанько Г.Г., Шанько В.Ф. Клинические аспекты здоровья и болезни у новорожденных. Рецепт 2008; Спецвыпуск 359–361. (Shanko G.G., Shanko V.F. Clinical aspects of health and illness in newborns. Recept 2008; Special Issue 359–361.)
3. Шалькевич Л.В., Богданович И.П. Влияние различных факторов на развитие терапевтической резистентности судорожных припадков у детей первых лет жизни. В сб.: Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Под ред. К.У. Вильчука. ГУ РНМБ 2012; 265–269. (Shalkevich L.V., Bogdanovich I.P. Influence of different factors on to development of drug-resistant seizures in infants. In book: Modern perinatal technologies in solving of demographic safety problems. K.U. Vilchuk (ed.) RSMB 2012; 265–269.)
4. Иващенко Т.Э., Беспалова О.Н., Тарасенко О.А. и др. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии. Молекулярная мед 2007; 3: 19–26. (Ivashchenko T.E., Bepalova O.N., Tarasenko O.A. et al. Genetic basis of susceptibility to obstetric and gynecological pathology. Molecular Med 2007; 3: 19–26.)
5. Many A., Elad R., Yaron Y. et al. Third — trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. Obstet Gynecol 2002; 99: 684–687.
6. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a metaanalysis. Obstet Gynecol 2005; 105: 1: 182–192.
7. Bowers K.J., deVeber G.A., Ferriero D.M. et al. Cerebrovascular Disease in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. Journal of Child Neurology 2011; 26: 9: 1074–1100.
8. Pavlakis S.G., Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children. Stroke 2009; 40: 79–81.
9. Львова О.А., Гусев В.В., Кузнецов Н.Н. и др. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор артериальных ишемических инсультов у детей раннего возраста. Журн неврол и психиат 2013; 9: 13–20. (Lvova O.A., Gusev V.V., Kuznecov N.N. et al. Inherited prothrombotic disorders as the leading the etiological factor of arterial ischemic stroke in children. Zhurn nevrol i psikhiat 2013; 9: 13–20.)
10. Момот А.П., Ройтман Е.В., Елыкомов В.А. и др. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические и клинические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе». Тромбоз, гемостаз, реология 2010; 3: 30–78. (Momot A.P., Rojtmann E.V., Elykomov V.A., et al. Protocol of registry “Genetic and clinical risk factors of thrombosis in the population living in the territory of the Russian Federation, phenotyping, prevention of thromboembolic complications in ontogenesis” Tromboz, gemostaz, reologiya 2010; 3: 30–78.)
11. Литтл Дж., Рубин Л. Статистический анализ данных с пропусками. М: Финансы и статистика 1990; 336. (Little J., Rubin L. Statistical analysis of data gaps. Moscow: Finansy i statistika 1990; 336.)
12. Чучин М.Ю., Ушакова Л.В., Комарова И.Б. Диссекция сосудов шеи и головы как причина ишемического инсульта в детском возрасте. Педиатрия 2009; 88: 5: 22–27. (Chuchin M.Yu., Ushakova L.V., Komarova I.B. Neck and head vessels dissection as the cause of ischemic stroke in childhood. Pediatriya 2009; 88: 5: 22–27.)

13. Rotta N.T., Ranzan J. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 60: 959–963.
14. Scher M.S., Wiznitzer M., Bangert B.A. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *ClinPerinatol* 2002; 29: 693–724.
15. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией. *Журн акуш и жен бол* 2008; LVII: 4: 89–95. (Kornyushina E.A., Zajnulina M.S. Violations of the hemostatic system, methods of their correction and pregnancy outcomes in patients with miscarriage and thrombophilia. *Zhurn akush i zhen bol* 2008; LVII: 4: 89–95.)
16. Плксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2011; 27. (Plaksina A.N. Prediction of health and quality of life of children born through assisted reproductive technologies: Avtoref. Diss. ... kand. med. nauk. Yekaterinburg 2011; 27.)
17. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young». *Stroke* 2008; 39: 2644–2691.
18. Kenet G., Lütkehoff L.K., Albigsetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010; 121: 1838–1847.
19. Kirkham F.J. Is there a genetic basis for pediatric stroke? *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 6: 547–58.
20. Баранов Д.А., Ковтун О.П., Львова О.А. и др. Молекулярно-генетические предикторы протромботического статуса у детей. *Уральский мед журн* 2013; 6: 111: 90–95. (Baranov D.A., Kovtun O.P., Lvova O.A. et al. Molecular genetic predictors of prothrombotic status in children. *Ural'skij med zhurn* 2013; 6: 111: 90–95.)
21. Luongo M., Pizzuti M., Godano U. Chronic subdural non traumatic hematoma associated with von Willebrand's disease: a real clinical association or just a mere coincidence? *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 8: 1569–70.
22. Mishra P., Naithani R., Dolai T. et al. Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia* 2008; 14: 5: 952–5.
23. Wetzstein V., Budde U., Oyen F. et al. Intracranial hemorrhage in a term newborn with severe von Willebrand disease type 3 associated with sinus venous thrombosis. *Haematologica* 2006; 91: 12: ECR60.

Поступила 02.07.14

Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков»

И.Л. Алимова

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Prospects for using the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents in pediatric practice

I.L. Alimova

Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

Проведен анализ возможности и необходимости внедрения в клиническую педиатрическую практику основных положений Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. Применение данных клинических рекомендаций позволит унифицировать подходы к диагностике и определению степени тяжести ожирения на основании оценки индекса массы тела и его стандартного отклонения согласно международных нормативов ВОЗ с возможностью расчета показателей с использованием компьютерных программ Anthro и AnthroPlus. Выделение этиологических факторов, а также выявление осложнений по результатам рекомендованного комплекса лабораторно-инструментальных методов обследования будет способствовать рациональной разработке мероприятий по лечению и профилактике указанного заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, ожирение, диагностика, лечение.

The paper analyzes whether the basic provisions of the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents may be and should be introduced into pediatric practice. The application of these clinical guidelines will be able to unify approaches to diagnosing and defining the degree of obesity on the basis of body mass index and its standard deviation according to the WHO international measurement data with a possibility to calculate indicators, by using Anthro and AnthroPlus computer programs. To identify etiological factors and to detect complications according to the results of the recommended set of laboratory and instrumental examinations will promote the rational development of measures to treat and prevent this disease.

Key words: children, adolescents, obesity, diagnosis, treatment.

В 2014 г. были опубликованы «Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями» [1]. Издание подготовлено ведущими специалистами ФГБУ «Эндокринологический научный центр» и Российской ассоциацией эндокринологов под общей редакцией И.И. Дедова¹ и В.А. Петерковой².

Основная цель Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с эндокринными за-

болеваниями — достижение консенсуса взглядов и выработка согласованных действий врачей детских эндокринологов, педиатров и других специалистов, оказывающих помощь детям и подросткам с эндокринными заболеваниями на всех этапах ведения пациента, включая первичную медико-санитарную, специализированную и высокотехнологическую помощь. В данных клинических рекомендациях четко, в сжатом формате в соответствии с современной доказательной базой представлены критерии диагностики и классификация эндокринных заболеваний, приведены необходимые лабораторно-инструментальные исследования, освещены принципы и методы терапии, диспансерного наблюдения, указаны направления профилактических мероприятий.

Цель настоящей публикации — акцентировать внимание врачей педиатров на основные положения клинических рекомендаций, посвященных диагностике и лечению ожирения у детей и подростков.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является одной из важных медико-социальных проблем современного общества, что опре-

¹ Академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, вице-президент РАН, президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России.

² Член-корреспондент РАМН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России.

© И.Л. Алимова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:66–70

Адрес для корреспонденции: Алимова Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, главный внештатный детский эндокринолог Департамента Смоленской области по здравоохранению

214019 Смоленск, пр. М. Конева, д. 30В

деляется, в первую очередь, ростом заболеваемости. Практически во всех странах мира отмечается увеличение числа детей и подростков, страдающих избыточной массой тела и ожирением, при этом в российской популяции эпидемиологическая ситуация сопоставима с другими европейскими странами [2]. По оценке ВОЗ, в 2013 г. избыточную массу тела и ожирение имели более 42 млн детей в возрасте до 5 лет [3]. По данным отечественных исследователей, распространенность избыточной массы тела у детей и подростков в разных регионах России колеблется от 11,6 до 20%, а ожирения — от 2,3 до 5% [4, 5]. Кроме того, ожирение является основой широко распространенных кардиологических (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца), эндокринных (сахарный диабет 2-го типа и другие нарушения углеводного обмена) и других заболеваний (остеоартриты, рак), способствующих снижению качества жизни современного человека и нередко являющихся причиной преждевременной смертности и инвалидизации [3].

В этих условиях многие вопросы, связанные с ожирением в детском и подростковом возрасте, широко изучаются, результаты активно публикуются на страницах российских изданий. Однако на сегодняшний день в клинической практике врачей различных специальностей подходы к диагностике и лечению ожирения у детей и подростков не всегда являются унифицированными и соответствуют современным научно обоснованным взглядам на данное заболевание.

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В настоящее время у взрослого населения и детей во многих странах мира общепринятым инструментом диагностики избыточной массы тела и ожирения является использование индекса массы тела (ИМТ) — отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах, обусловленное доказанной связью этого показателя с заболеваемостью и смертностью. В нашей стране нередко в повседневной педиатрической практике продолжают применяться критерии ожирения, в соответствии с которыми данное заболевание диагностируется, если фактическая масса тела превышает должностную на 10–15% [6, 7]. До настоящего времени среди врачей педиатров и гигиенистов продолжается дискуссия на тему: какими именно стандартами при оценке антропометрических показателей у детей и подростков следует пользоваться — региональными или международными, и, к сожалению, единой точки зрения по этому вопросу так и не достигнуто. При этом в отечественных научных публикациях последних лет интерпретация ИМТ, диагностика избыточной массы тела и ожирения

проводятся в основном с использованием американских стандартов CDC, 2000 (Centers of Disease Control and Prevention), хотя также обсуждалась возможность применения международных стандартов, предложенных Т. Коле и соавт. в 2000 г. [8, 9].

В Федеральных клинических протоколах рекомендуется в качестве показателя избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков использовать значение ИМТ с оценкой его по данным международных перцентильных таблиц или стандартных отклонений (SDS — standard deviation score, Z-scores), разработанных ВОЗ в зависимости от пола и возраста. Данные нормативные параметры для детей до 5 лет [10] и 5–19 лет [11] размещены на сайте ВОЗ. Кроме того, программное средство ВОЗ Anthro [12] и AnthroPlus [13] для персональных компьютеров содержит русскоязычную опцию, позволяет рассчитывать индивидуальные показатели ИМТ и Z-scores ИМТ у детей до 5 лет (Anthro) и 5–19 лет (AnthroPlus) и оценивать их в соответствии с действующими нормами ВОЗ.

Соответственно диагноз ожирения должен быть установлен, если ИМТ превышает значение 95-го перцентиля или +2,0 SDS, а избыточная масса тела — если ИМТ находится в диапазоне 85–95-го перцентиля или от +1,0 до +2,0 SDS.

Визуальный осмотр, определение ИМТ дают достаточное представление о наличии ожирения у детей и подростков, но для количественной оценки жировой ткани в обсуждаемых клинических протоколах рекомендуется также использование биоимпедансометрии. Хотя точность данного метода остается предметом обсуждения, также как и нормативные показатели компонентного состава тела у детей и подростков, он рекомендован при первоначальной постановке диагноза ожирения (с оговоркой на возрастные ограничения) и в динамике заболевания — для контроля эффективности терапии (уменьшение количества жировой массы).

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В рассматриваемых клинических рекомендациях сохранился подход к выделению этиологии ожирения, наличие осложнений и коморбидных состояний, а также степени ожирения.

А. Этиология ожирения

В детской практике наиболее частой формой (около 95%) является простое ожирение (конституционально-экзогенное, идиопатическое) — ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности. Соответственно важным диагностическим моментом при опросе и осмотре пациента

является наличие у него в анамнезе наследственных факторов риска развития ожирения (ожирение у родителей и других родственников), а также оценка дневника питания (избыточное поступление калорий) и двигательной активности (гиподинамия). В практической работе зачастую врачи педиатры сталкиваются со стороны родителей с неадекватной оценкой количества и калорийности съеденной пищи и, наоборот, переоценкой физической активности детей с ожирением, что требует от врача педиатра сбора полной информации и объективного анализа полученных данных.

С точки зрения планируемого объема первичного обследования пациента важной является рекомендация об отсутствии необходимости назначения всем пациентам с ожирением гормональных лабораторных исследований для исключения эндокринных причин ожирения (гиперкортицизма, гипотиреоза и др.). Клиническая картина нейроэндокринных форм ожирения определяется гормонально-метаболическими нарушениями, связанными с повышенной или сниженной секрецией определенных гормонов (тиреоидных, глюкокортикоидных), и в большинстве случаев анамнестических сведений и осмотра ребенка бывает достаточно для предварительной диагностики этих заболеваний.

В данных клинических рекомендациях четко представлено определение гипоталамического ожирения, связанного с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом. До настоящего времени в педиатрической практике эта форма ожирения (другое наиболее частое название пубертатно-юношеский диспитуитаризм) нередко диагностируется неправильно и используется при наличии у пациента, особенно у подростков мужского пола, осложнений простого ожирения в виде артериальной гипертензии, задержки или ускорения полового развития, а также высокорослости и трофических изменений на коже.

Ожирение в качестве облигатного или факультативного симптома встречается при многих наследственных синдромах [14]. В рассматриваемых клинических рекомендациях приведено описание наиболее часто встречающихся синдромов, характеризующихся развитием ожирения (Прадера–Вилли, Альстрема и др.). Наличие синдромального ожирения следует исключать при сочетании его с задержкой психомоторного развития и другими фенотипическими особенностями (низкий рост, гипогонадизм, аномалии развития внутренних органов, костной системы и др.).

Моногенные формы ожирения (вследствие мутаций генов лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типов, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора — тропомиозинсвязанной ки-

назы В) отличает ранняя манифестация, полифагия и формирование морбидного (тяжелого) ожирения в раннем возрасте. При подозрении на синдромальное и моногенное ожирение проводится молекулярно-генетическое исследование (кариотипирование, поиск мутаций определенных генов). Однако в клинических рекомендациях подчеркивается, что встречаемость даже наиболее частой формы моногенного ожирения, связанного с мутацией гена *MC4R* (ген рецептора меланокортина 4-го типа), составляет менее 4%. Принимая во внимание отсутствие специфических методов лечения моногенных форм ожирения, молекулярно-генетическое исследование в повседневной клинической практике для подтверждения диагноза широко не используется. Однако с прогностической точки зрения понятна целесообразность проведения медико-генетического консультирования в семьях, имеющих больного ребенка.

Кроме того, следует помнить, что прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антидепрессанты и др.) ассоциирован с увеличением массы тела и риском развития ятрогенного ожирения. В таких ситуациях прекращение терапии основного заболевания сопровождается редукцией массы тела (при отсутствии других причин ожирения).

Б. Степень ожирения

До настоящего времени в отечественной практике широко использовалась классификация ожирения, основанная на степени превышения в процентах фактической массы тела над нормативной, которая определялась с помощью перцентильных таблиц, учитывающих возраст, длину тела и пол пациента. I степень ожирения устанавливалась, если масса тела превышала должностную на 10(15)–29(25)%, II степень — на 30(26)–49%, III степень — на 50–99%, IV степень — на 100% и более [6, 7]. При этом отсутствовали четкие рекомендации, что считать должностной массой тела (значения какого перцентиля) и какие нормативы при оценке должностной массы тела использовать.

В данных клинических протоколах при выделении степени ожирения рекомендуется учитывать SDS ИМТ, определенный с использованием международных стандартов ВОЗ [10, 11]. I степень: SDS ИМТ 2,0–2,5; II степень: SDS ИМТ 2,6–3,0; III степень: SDS ИМТ 3,1–3,9; морбидное: SDS ИМТ $\geq 4,0$. Расчет ИМТ и SDS ИМТ возможен с использованием программных средств ВОЗ Anthro и AnthroPlus для персональных компьютеров [12, 13].

С выходом обсуждаемых клинических рекомендаций появилась, наконец, возможность унифицированной оценки степени ожирения у детей и подростков, что также позволит проводить сравнительные эпидемиологические исследования по распространенности ожирения в различных регионах России.

В. Наличие осложнений и коморбидных состояний

Важным этапом диагностики является исключение или подтверждение наличия осложнений и коморбидных состояний, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена у детей и подростков с ожирением. В данных клинических рекомендациях особое внимание уделено выявлению артериальной гипертензии, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, сахарному диабету 2-го типа, в связи с чем оценка уровня артериального давления (предпочтительно проведение суточного мониторинга артериального давления), исследование биохимического анализа крови (липидограмма, активность печеночных ферментов), а также проведение стандартного перорального теста на толерантность к глюкозе и ультразвукового исследования брюшной полости показаны всем пациентам с ожирением. Интерпретация результатов суточного мониторинга артериального давления, исследования липидного и углеводного обмена представлена в Российских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте [15].

В настоящее время в отечественных публикациях наиболее обсуждаемыми последствиями ожирения у детей и подростков являются инсулинорезистентность и метаболический синдром [16–18]. Не останавливаясь подробно на данных состояниях, следует отметить, что в обсуждаемых клинических рекомендациях метаболический синдром не рассматривается. Оценку инсулинорезистентности рекомендуется проводить только по определенным показаниям, к которым относятся клиничко-анамнестические сведения о нарушениях углеводного обмена (наличие у пациента ранее выявленных нарушений углеводного обмена,отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету 2-го типа, гиперандрогении), наличие объективных маркеров инсулинорезистентности (acanthosis nigricans). В педиатрической практике инсулинорезистентность наиболее часто оценивается по индексу HOMA α . Однако в рассматриваемых клинических рекомендациях указано, что наибольшую диагностическую значимость для оценки инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков имеет индекс Matsuda, определяемый расчетным методом по данным стандартного перорального теста на толерантность к глюкозе. При этом подчеркивается, что ввиду спорности метода оценки инсулинорезистентности, а также сложности выполнения (5 точек забора крови на исследование концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы) указанный тест не является обязательным в повседневной практике ни для диагностики ожирения, ни для выработки рекомендаций по снижению массы тела.

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Основу лечения ожирения составляет комплекс мероприятий, включающий коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку, что объясняет необходимость мотивационного обучения пациентов с привлечением родителей и других членов семьи под постоянным контролем врача. К сожалению, изменение образа жизни не всегда дает выраженный и стойкий эффект, что диктует необходимость повторного обучения в Школе ожирения.

Перспективы применения медикаментозных средств для лечения ожирения у детей и подростков весьма ограничены. В настоящее время единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации, — орлистат, ингибитор желудочной и панкреатической липаз, терапевтическое действие которого осуществляется без всасывания в системный кровоток. Стандартная схема применения: 120 мг = 1 капсула перед основными приемами пищи 3 раза в сутки в течение 3–12 мес. В результате инактивации фермента нерасщепленные триглицериды, поступающие с пищей, не всасываются, происходит уменьшение количества поступающих в организм калорий и соответственно массы тела, в основном за счет уменьшения жировой ткани. Однако назначение фармакотерапии детям и подросткам с ожирением должно рассматриваться только в комплексе с изменением образа жизни и при условии неэффективности ранее проводимых немедикаментозных методов лечения [19].

Своевременным и актуальным является напоминание о том, что в педиатрической практике применение препаратов метформина разрешено только для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа, а применение сибутрамина запрещено в связи с выявленными серьезными нежелательными явлениями.

Критериями эффективности комплексного лечения ожирения у детей и подростков в первые 6–12 мес наблюдения может быть поддержание значения SDS ИМТ на прежнем уровне. В долгосрочной перспективе, безусловно, нужно стремиться к уменьшению этого показателя, индивидуально решая вопрос о достижении нормальной массы тела. Нормализация ИМТ у детей и подростков с ожирением является залогом успешной профилактики ассоциированных с данным заболеванием кардиоваскулярных осложнений у взрослого населения [20].

ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ

На сегодняшний день основным методом борьбы с ожирением должна стать профилактика. Среди превентивных мероприятий основное внимание уделяется рациональному питанию беременной женщины,

продолжительности грудного вскармливания минимум до 6 мес, сбалансированному питанию и адекватной физической активности ребенка. Детализация принципов профилактики ожирения не отражена в обсуждаемых клинических рекомендациях, но данной тематике посвящены многочисленные публикации на страницах педиатрических изданий. Известно, что эффективные программы по профилактике ожирения должны проводиться на государственном и семейном уровнях, в образовательных и лечебно-профилактических учреждениях и включать ком-

плекс мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни [15].

Важная роль в пропаганде здорового образа жизни как мере по профилактике ожирения у детей и подростков отводится врачам первичного звена здравоохранения. Становится очевидным, что только в рамках согласованных взглядов и действий, прежде всего, врачей педиатров и детских эндокринологов напрямую зависит эффективность профилактики ожирения, а также повышение качества диагностики и лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М: Практика 2014; 442. (Federal clinical guidelines (protocols) on management of children with endocrine pathology. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (Eds). M: Praktika 2014; 442.)
2. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. *Вопр дет диетол* 2014; 12: 3: 36–45. (Gurova M.M. Epidemiology of obesity in children at the modern stage. *Vopr det dietol* 2014; 12: 3: 36–45.)
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. и др. Ожирение у подростков в России. Ожирение и метаболизм 2006; 4: 30–34. (Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. et al. Adolescent obesity in Russia. *Ozhirenie i metabolism* 2006; 4: 30–34.)
5. Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации. *Вопр дет диетол* 2011; 9: 4: 5–8. (Kon' I.Ya., Volkova L.Yu., Korosteleva M.M. et al. Incidence of obesity in children of preschool and school age in the Russian. *Vopr det dietol* 2011; 9: 4: 5–8.)
6. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. Изд. 2-е, перераб и доп. Л: Медицина 1989; 256. (Kliorin A.I. Obesity in childhood. L: Medicina 1989; 256.)
7. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Под ред. Н.П. Шабалова. Изд. 2-е, испр. и доп. М: МЕДпресс-информ 2009; 528. (Diagnosis and treatment of endocrine pathology in children and adolescents. N.P. Shabalov (Ed). M: MEDpress-inform 2009; 528.)
8. Kuczmarski R.J., Ogden C.L., Guo S.S. et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002; 246: 1: 190.
9. Витебская А.В. Ожирение в детском возрасте: возможности применения американского консенсуса в российской практике. *Ожирение и метаболизм* 2009; 4: 14–22. (Vitebskaja A.V. Obesity in childhood: Possibilities of American consensus use in Russian practice. *Ozhirenie i metabolism* 2009; 4: 14–22.)
10. <http://who.int/childgrowth/standards/ru/>
11. http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html/
12. <http://who.int/childgrowth/software/en/>
13. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
14. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Тюльпачов А.Н. и др. Эпонимические синдромы в эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова. М: Практика 2013; 172. (Mel'nichenko G.A., Peterkova V.A., Tjul'pakov A.N. et al. Eponymous syndromes in endocrinology. I.I. Dedov (ed). M: Praktika 2013; 172.)
15. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. *Рос кардиолог журн*, 2012; 98: 6, приложение 1: 1–39. (Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kisljak O.A. et al. Prophylaxis of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian guidelines. *Ros kardiolog zhurnal* 2012; 98: 6, prilozhenie 1: 1–39.)
16. Шербакова М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков. *Педиатрия* 2012; 91: 3: 122–130. (Shherbakova M.Ju., Porjadina G.I. Modern view on obesity problem in children and adolescents. *Pediatrija* 2012; 91: 3: 122–130.)
17. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 53: 3: 4–16. (Leont'eva I.V. Metabolic syndrome as a pediatric problem. *Ros vestn perinatol i pediat* 2008; 53: 3: 4–16.)
18. Балькова Л.А., Солдатов О.М., Самошкина Е.С. и др. Метаболический синдром у детей и подростков. *Педиатрия* 2010; 89: 3: 127–134. (Balykova L.A., Soldatov O.M., Samoshkina E.S. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatrija* 2010; 89: 3: 127–134.)
19. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Савельева Л.В. и др. Оценка эффективности применения Ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм* 2011; 4: 36–42. (Mel'nichenko G.A., Peterkova V.A., Savel'eva L.V. et al. Evaluation of Ksenikal intake effectiveness as a part of obesity complex therapy in adolescents with metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolism* 2011; 4: 36–42.)
20. Juonala M., Magnussen C.G., Berenson G.C. et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2011; 365: 20: 1876–1885.

Поступила 19.11.14

Влияние антенатальной йодной профилактики на рост и развитие детей первого года жизни

Е.А. Сандакова, Е.Ю. Капустина, Р.Н. Трефилов, Л.В. Софронова

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Impact of antenatal iodine prophylaxis on the growth and development of infants during the first year of life

E.A. Sandakova, E.Yu. Kapustina, R.N. Trefilov, L.V. Sofronova

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy

Представлены результаты сравнения физического развития, заболеваемости и показателей ультразвукового исследования щитовидной железы детей первого года жизни в зависимости от качества антенатальной йодной профилактики. 1-ю группу составили 20 мальчиков и 23 девочки с оптимальной антенатальной йодной профилактикой (использование Йодомарина®, начало профилактики до 12-й недели беременности, доза йода более 200 мкг в сутки, регулярный прием), 2-ю группу — 26 мальчиков и 23 девочки с дефектами антенатальной йодной профилактики. В 1-й группе оптимальной йодной профилактики при рождении у девочек значительно реже встречалась внутриутробная гипотрофия. К году жизни дети 1-й группы, преимущественно мальчики, были более рослыми в сравнении с детьми 2-й группы. Детям с дефектами антенатальной йодной профилактики по данным анализа первичной медицинской документации чаще диагностировали перинатальное поражение ЦНС (37,5% против 61,4%). Ультразвуковое исследование щитовидной железы, проведенное в возрасте 1 года у 18 и 19 детей 1-й и 2-й групп соответственно показало отсутствие значимых различий объема железы, однако неоднородная структура органа встречалась только у детей 2-й группы (26,3%). Частота перинатального поражения ЦНС и выявления неоднородной структуры щитовидной железы напрямую зависела от сроков начала йодной профилактики.

Ключевые слова: дети, беременные женщины, йодный дефицит, антенатальная йодная профилактика, Йодомарин®, щитовидная железа, физическое развитие.

The paper presents the results of comparing the physical development, morbidity, and thyroid ultrasound findings of infants during the first year of life in relation to the quality of antenatal iodine prophylaxis. Group 1 consisted of 20 boys and 23 girls who had undergone optimal antenatal iodine prophylaxis with Iodomarin® initiated at less than 12 weeks' gestation and regularly used in a dose of above 200 µg/day; Group 2 included 26 boys and 23 girls with inadequate antenatal iodine prevention. In Group 1, intrauterine hypotrophy was much less common in the girls at birth. By one year of life, predominantly the boys in this group were taller than the infants in Group 2. Analysis of primary medical records indicated that Group 2 babies were more frequently diagnosed with perinatal central nervous system (CNS) lesion than Group 1 ones (61,4% vs. 37,5%). Thyroid ultrasound study performed at the age of 1 year in 18 and 19 infants from Groups 1 and 2, respectively, indicated no significant differences in the volume of the organ; however, its heterogeneous structure was found only in Group 2 (26,3%). The rate of perinatal CNS lesion and that of detection of the heterogeneous structure of the thyroid were directly dependent on the time to initiate iodine prophylaxis.

Key words: infants, pregnant women, iodine deficiency, antenatal iodine prophylaxis, Iodomarin®, thyroid, physical development.

Потенциал развития и здоровья будущего ребенка закладывается во внутриутробном периоде и во многом зависит от условий протекания беременности. Известно, что гестационная гипотироксинемия, обусловленная природным йодным дефицитом, крайне неблагоприятно влияет на рост и развитие ребенка.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:71–76

Адрес для корреспонденции: Сандакова Елена Анатольевна — д.м.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера
Капустина Екатерина Юрьевна — асп. каф.
Трефилов Роман Николаевич — к.м.н., доц. каф. поликлинической педиатрии указанного учреждения
Софронова Людмила Васильевна — д.м.н., проф. каф. педиатрии указанного учреждения
614990 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
614000 Пермь, ул. Моторостроителей, 7–6

К настоящему времени накоплено достаточно данных, доказывающих эффективность антенатальной йодной профилактики в отношении снижения частоты нарушений состояний у плода, новорожденных и детей первого года жизни [1].

Сегодня выработаны четкие подходы к организации антенатальной йодной профилактики. В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ (2007), беременные и кормящие женщины должны потреблять 250 мкг йода в сутки [2]. Йодную профилактику с использованием препаратов йодида калия необходимо начинать на этапе прегравидарной подготовки и продолжать во время беременности и в период лактации [3]. Плоду на протяжении всего периода внутриутробного развития необходим достаточный уровень материнских тиреоидных гормонов, особенно до 12 нед гестации, когда плод находится в полной

зависимости от материнских гормонов, прежде всего тироксина [4]. В период лактации кормящая женщина должна продолжить прием препаратов йода, современные исследования свидетельствуют о более эффективной и безопасной дотации йода опосредовано через грудное молоко матери, чем напрямую грудному ребенку [5].

Пермский регион относится к территории умеренного природного йодного дефицита [6]. Массовая йодная профилактика, которая внедрена в современной России с 2000 г., улучшила ситуацию, но не привела к полной ликвидации дефицита йода у населения Пермского края. Можно говорить, что массовая профилактика в стране не носит постоянного и систематического характера. У беременных женщин потребление соли ограничивается, поэтому даже в странах с законодательно закрепленным обязательным йодированием соли беременные должны получать дополнительную дотацию йода [7, 8].

Цель исследования — изучить особенности развития детей на первом году жизни в регионе природного йодного дефицита в зависимости от качества антенатальной йодной профилактики.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 92 ребенка (46 мальчиков и 46 девочек) в возрасте одного года. Все дети родились доношенными. Выполнен анализ первичной медицинской документации для сравнительной оценки показателей физического развития и заболеваемости детей на первом году жизни; изучены результаты ультразвукового исследования щитовидной железы ($n=37$).

В ходе исследования проведено анкетирование матерей с целью изучения качества йодной профилактики во время беременности (регулярность, доза и сроки начала антенатальной коррекции природного йодного дефицита). В зависимости от качества антенатальной йодной профилактики сформированы две группы сравнения: 1-я группа детей с оптимальной антенатальной йодной профилактикой (регулярный прием беременной женщиной препаратов йода, начало антенатальной профилактики до 12 нед беременности, прием 200–250 мкг йода в сутки) — 43 ребенка (20 мальчиков и 23 девочки); 2-я группа детей с погрешностями антенатальной йодной профилактики (отсутствие йодной профилактики, нерегулярный прием беременной препаратов йода, недостаточная доза йода, позднее начало профилактики) — 51 ребенок (26 мальчиков и 25 девочек).

Показатели физического развития оценивали по стандартам сигмальных отклонений ВОЗ (2007) для детей от 0 до 2 лет, в том числе для массы тела и индекса массы тела с учетом преобразования

для нормального распределения методом LMS, который дает возможность адекватным образом включить асимметричные данные с помощью нормального распределения Бокса-Кокса [9]. Для каждого показателя физического развития (длина тела, масса тела, индекс массы тела) рассчитывали степень сигмального отклонения (SD).

Полученные в исследовании количественные показатели описывали в виде медианы (50-й перцентиль) с указанием межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Качественные показатели выражали в виде доли абсолютного числа наблюдений исследуемого признака от общего числа наблюдений в группе с основанием 100 (%). Корреляцию исследуемых признаков оценивали с помощью r -критерия Пирсона, различие количественных признаков в группах — по двувывборочному W -критерию ранговых сумм Вилкоксона, различие качественных признаков — с учетом χ^2 -критерия Пирсона. За значимые принимали данные при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя масса тела при рождении всех детей, охваченных настоящим исследованием, составила 3300 (3100; 3600) г, средняя длина тела — 51 (50; 53) см. Все дети родились с массой более 2500 г. Крупноплодных детей (с массой тела при рождении более 4000 г) оказалось 13 (14,1%), новорожденных с гипотрофией (массоростовой коэффициент менее 60) — 17 (18,5%).

В год у мальчиков средняя длина тела достигла 78 (76; 80) см, масса тела — 10 500 (9600; 11 000) г, у девочек соответственно — 75 (73,3; 78,0) см и 9900 (9300; 10 800) г. Нормальную длину тела (в пределах $\pm 2SD$) имели 91,4% детей, показатели выше средних (более $+1SD$) отмечались у 34,6%, высокие (более $+2SD$) — у 8,6%. Относительно длины тела нормальная масса тела установлена у 85,2% детей (индекс массы тела в пределах от $-2SD$ до $+1SD$), избыток массы тела — у 14,8% (индекс массы тела более $+1SD$).

Обследованные дети часто (88,4%) болели острыми инфекционными заболеваниями (преимущественно ОРВИ). Доля не болевших детей составила 11,9%, доля часто болеющих (более трех заболеваний) — 33,3%. Средняя частота острых заболеваний за год составила 2,5 (2,0; 4,0).

В ходе анализа первичной медицинской документации установлено, что 62,7% детей имели малые аномалии развития сердца (по результатам ультразвукового скрининга в 1 месяц жизни); у 54,7% детей на первом году жизни диагностировались фоновые заболевания (чаще всего железодефицитная анемия — 39,3%); у 54,7% — различные заболевания нервной системы, в том числе у 51,2% детей в записях истории развития был вынесен диагноз перинатального поражения ЦНС. Подавляющее большинство случаев пе-

ринатального поражения ЦНС имело гипоксический генез и проявлялось синдромом двигательных дисфункций легкой и средней степени тяжести.

Средний объем щитовидной железы у обследованных детей в год составил 0,900 (0,830;1,210) см³. Во всех исследованиях установлена нормальная эхогенность паренхимы, у 13,5% детей (5 случаев) имела место неоднородность структуры паренхимы.

Средний возраст женщин на момент рождения обследованных детей составил 28 (25;32) лет. Во время беременности подавляющее большинство женщин (97,8%) принимали препараты йода, однако качество йодной профилактики можно было оценить по-разному (рис. 1, 2). Регулярно антенатальную йодную профилактику проводили 91,3% беременных, адекватные дозы йода (200–250 мкг в сутки) во время беременности использовали 69,6% опрошенных женщин, в оптимальные сроки начали принимать йод (до 12 нед гестации) 63,1% беременных. Важным критерием качества антенатальной йодной профилактики рассматривали использование лекарственных препаратов йода, т.к. витаминно-минеральные комплексы

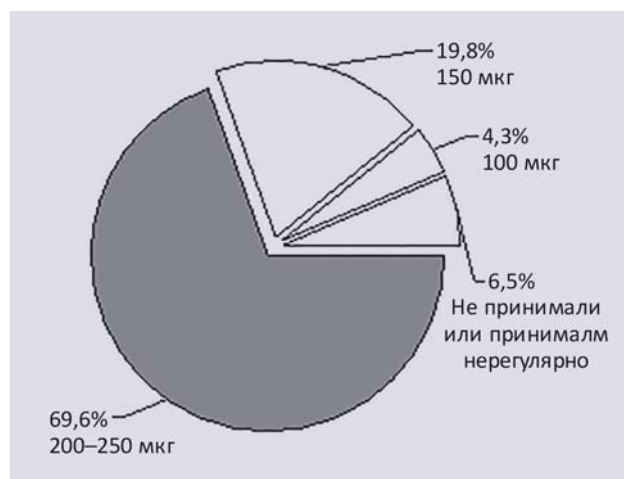


Рис. 1. Суточная доза препаратов йода антенатальной йодной профилактики

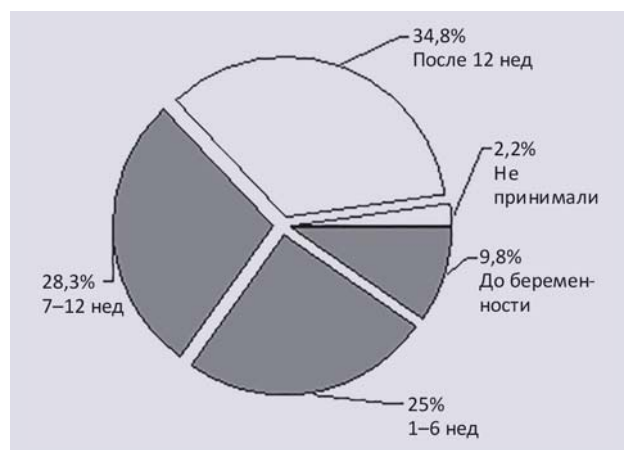


Рис. 2. Сроки начала антенатальной йодной профилактики

для беременных, как правило, не обеспечивают полную суточную потребность в йоде (200–250 мкг). Среди анкетированных женщин 73,9% использовали Йодомарин®. Это хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике, высококачественный лекарственный препарат йода с доказанной эффективностью и безопасностью, выпускаемый в удобных лекарственных формах, что делает его незаменимым элементом качественной йодной профилактики. После рождения ребенка, в период лактации только половина женщин (50,5%) продолжали регулярно принимать Йодомарин®: 28,7% в дозе 200–250 мкг в сутки, 21,8% — в дозе 100–150 мкг в сутки.

С помощью корреляционного анализа мы определяли связь качества антенатальной йодной профилактики с показателями роста и развития детей. Установлена значимая связь сроков начала йодной профилактики с частотой выявления внутриутробной гипотрофии ($r=+0,246$; $p=0,018$ — слабая прямая), с показателями длины тела в возрасте 1 года ($r=-0,244$; $p=0,028$ — слабая обратная), с частотой выявления перинатального поражения ЦНС ($r=+0,253$; $p=0,018$ — слабая прямая). Установлена значимая прямая связь слабой степени дозы йода во время антенатальной йодной профилактики с показателями физического развития детей при рождении: с массой тела ($r=+0,247$; $p=0,016$), с длиной тела ($r=+0,238$; $p=0,021$), с массоростовым коэффициентом ($r=+0,228$; $p=0,027$).

Объем щитовидной железы не коррелировал с показателями качества антенатальной йодной профилактики. Однако установлена значимая прямая зависимость умеренной силы между частотой выявления неоднородной структуры паренхимы щитовидной железы и сроками начала йодной профилактики ($r=+0,406$; $p=0,009$).

Процент матерей, которые использовали Йодомарин® после рождения ребенка во время лактации, в сравниваемых двух группах оказался примерно одинаковым и соответствовал показателю общей группы — 50,0% в 1-й группе и 48,9% — во 2-й. Средний возраст матерей 1-й группы составил 28,0 (26,0; 31,5) лет, 2-й группы — 28,0 (25,0; 32,0) лет. Женщины обеих групп существенно не различались по социальному статусу и по уровню соматического здоровья.

Сравнили показатели роста и развития детей 1-й и 2-й групп. Значимые различия физического развития у новорожденных касались, прежде всего, массы и зависели от пола детей (табл. 1). У мальчиков показатели массы тела при рождении в группах не различались, доля детей с малой массой тела оказалась примерно одинаковой, при этом доля крупноплодных детей была выше во 2-й группе. У девочек в 1-й группе масса тела при рождении оказалась выше, а доля детей с малой массой тела существенно ниже (различия статистически значимы), при этом круп-

ноплодные девочки встречались только в 1-й группе. При исключении крупноплодных детей (2 девочки и 11 мальчиков) из обеих групп средняя масса тела новорожденных мальчиков и девочек в 1-й группе оказалась выше, значимые различия в группе девочек сохранились (табл. 2).

К возрасту 1 года существенные различия в группах касались показателей длины тела (табл. 3). При этом значимые различия были установлены у мальчиков. Треть мальчиков 2-й группы при рождении имела массу тела более 4000 г, тем не менее к возрасту 1 года у мальчиков 1-й группы средние показатели массы и длины тела были значимо больше, чем во 2-й группе. Повышение массы тела у мальчиков 1-й группы не сопровождалось повышением доли детей с избытком массы тела. Отношение массы к длине тела в группах было примерно одинаковым: доля нормальных значений индекса массы тела (от $-2SD$ до $+1SD$) и доля избытка массы тела (более $+1SD$) были сопоставимыми. Похожие изменения отмечались и у девочек, однако разница средних показателей массы и длины тела в возрасте 1 года у девочек не имела статистической значимости. В то же время у девочек, как и у мальчиков, доля детей с показателями длины тела выше средней в 1-й группе была значительно больше, чем во 2-й группе.

Таблица 1. Физическое развитие новорожденных детей в 1-й группе оптимальной антенатальной йодной профилактики и во 2-й группе антенатальной йодной профилактики, проведенной с погрешностями

Показатель	Мальчики			Девочки		
	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Масса тела, г	3500 (3300; 3600)	3500 (3100; 4000)	0,947	3,3 (3,2; 3,6)	3,1 (2,8; 3,3)	0,001
Длина тела, см	53,0 (51,8; 54,0)	53,0 (51,0; 53,8)	0,724	51,0 (50,0; 52,0)	50,0 (49,0; 51,0)	0,113
Масса тела, >4000 г, %	15,0	30,8	0,371	8,7	0,0	0,470
Массо-ростовой коэффициент, <60, %	15,0	15,4	0,705	0,0	43,5	0,001

Таблица 2. Физическое развитие новорожденных в двух группах без учета детей, родившихся с массой тела более 4000 г

Показатель	Мальчики			Девочки		
	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Масса тела, г	3400 (3200; 3600)	3200 (3100; 3500)	0,243	3300 (3200; 3600)	3100 (2800; 3300)	0,002
Длина тела, см	52 (51; 53)	52 (50; 53)	0,291	51 (50; 51)	50 (49; 51)	0,184

Таблица 3. Физическое развитие детей двух групп в возрасте 1 года

Показатель	Мальчики			Девочки		
	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Масса тела, кг	10,9 (10,6; 11,1)	9,7 (9,5; 10,5)	<0,001	9,9 (9,3; 10,4)	9,4 (8,9; 9,8)	0,063
Длина тела, см	80,0 (78,0; 81,0)	76,0 (75,0; 79,0)	<0,001	75,0 (74,0; 77,0)	75,0 (73,0; 76,0)	0,134
Длина тела, более $+1SD$, %	75,0	30,4	0,016	38,1	4,8	0,024
ИМТ, -2 ; $+1SD$, %	93,8	91,3	0,742	81,0	76,2	0,999
ИМТ, более $+1SD$, %	6,3	8,7	0,742	19,0	23,8	0,999

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Заболеваемость детей двух групп различалась не так существенно. Несмотря на то что все описанные заболевания у детей 1-й группы встречались реже, различия не были значимыми. В целом частота острых инфекционных заболеваний, малых аномалий развития сердца и фоновых заболеваний у детей обеих групп была одинаковой. При этом нужно отметить, что доля часто болеющих детей в 1-й группе оказалась в два раза меньше — 22,5% против 43,2%, однако эта разница не была статистически значимой ($p=0,076$). Самые существенные различия в группах касались частоты диагностированного перинатального поражения ЦНС по данным анализа первичной медицинской документации: в 1-й группе — оптимальная антенатальная йодная профилактика — доля таких детей была существенно меньше (37,5% против 61,4%; $p=0,049$).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы было проведено 18 детям 1-й группы и 19 детям 2-й группы. Средний объем щитовидной железы в группах не различался и составил 0,905 (0,783; 1,208) и 0,890 (0,830; 1,175) см³ соответственно. Все дети, у которых при обследовании отмечалась неоднородность паренхимы щитовидной железы, принадлежали ко 2-й группе (26,3%; $p=0,063$). У всех детей с неоднородной структурой щитовидной железы матери

Йодомарин®

Калия йодид

Здоровье матери – здоровье ребенка

Йод – жизненно важный микроэлемент, без которого невозможно нормальное формирование организма.

Чем опасен дефицит йода?

для кормящей мамы
йододефицитными заболеваниями
щитовидной железы

для детей в первые годы жизни
замедлением умственного
и физического развития



Йодомарин®:

- восполняет потребности йода в организме матери и ребенка
- эффективность и высокий профиль безопасности подтверждены в многочисленных исследованиях
- не имеет вкуса и запаха
- растворяется в соке, молоке, детском питании или воде
- производится в Германии



Показания к применению: профилактика эндемического зоба (особенно у детей, подростков, беременных и кормящих женщин); профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления или после окончания медикаментозного лечения препаратами гормонов щитовидной железы; лечение диффузного эутиреоидного зоба, вызванного дефицитом йода у детей, подростков и взрослых до 40 лет.

Противопоказания: гипертиреоз; повышенная чувствительность к йоду; токсическая аденома щитовидной железы, узловой зоб при применении в дозах более 300мкг/сут; герпетиформный (старческий) дерматит Дюринга.



ООО «Берлин-Хеми / А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>, info@berlin-chemie.ru.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

принимали йод после 12 нед беременности, 4 из них в дозе 200–250 мкг в сутки, 1 — в дозе 100 мкг йода в сутки.

ВЫВОДЫ

1. Антенатальная профилактика йодной недостаточности до настоящего времени осуществляется со значительными дефектами: только 73,9% беременных использовали лекарственные препараты йода (Йодомарин®), 69,6% — принимали препараты йода в оптимальных суточных дозах, 63,1% — начинали йодную профилактику с ранних сроков гестации, и лишь 46,7% — использовали лекарственные препараты йода и адекватные дозы йода с ранних сроков беременности.

2. Показатели физического развития детей напрямую зависели от качества антенатальной йодной профилактики. В период новорожденности дети в группе с оптимальной йодной профилактикой, в первую очередь девочки, имели более высокую массу тела, у них реже отмечалась гипотрофия в сравнении с детьми в группе антенатальной йодной профилактики проводилась с погрешностями. К возрасту

1 года жизни дети с оптимальной йодной профилактикой, прежде всего мальчики, оказались более рослыми. Это не сопровождалось изменением отношения массы тела к его длине, масса тела увеличивалась гармонично росту.

3. Значительно чаще диагноз перинатального поражения ЦНС фигурировал в первичной медицинской документации у детей 2-й группы с погрешностями антенатальной йодной профилактики; при этом частота диагностированного в детской поликлинике перинатального поражения ЦНС в большей степени зависела не от дозы препаратов йода, принимаемой женщиной во время беременности, а от сроков начала йодной профилактики, что подтверждает особенно негативное влияние недостаточного потребления йода на развитие нервной системы плода в I триместре беременности.

4. Объем щитовидной железы у годовалых детей не зависел от качества антенатальной йодной профилактики, однако нарушение структуры паренхимы щитовидной железы встречалось только у детей с дефектами антенатальной йодной профилактики, прежде всего с поздним началом приема препаратов йода во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шеплягина Л.А., Долбова С.И. Эффективность профилактики и коррекции дефицита йода у детей раннего возраста. Педиатрия 2006; 4: 75–80. (Shhepljagina L.A., Dolbova S.I. The effectiveness of prevention and correction of iodine deficiency in children of early age. *Pediatrics* 2006; 4: 75–80.)
2. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva, 2007; 97.
3. Трошина Е.А., Абдулхабилова Ф.М., Секинаева А.В. и др. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин. *Consilium Medicum Ukraina* 2011; 5: 11: 6–7. (Troshina E.A., Abdulhabirova F.M., Sekinaeva A.V. et al. Prevention of iodine deficiency in pregnant and lactating women. *Consilium Medicum Ukraina* 2011; 5: 11: 6–7.)
4. Хинтал' Т.В. Дефицит йода и йоддефицитные заболевания: актуальность проблемы профилактики и лечения в Российской Федерации. *Terra Medica Nova* 2010; 1: 25–28. (Hintal' T.V. Iodine deficiency and iodine deficiency diseases: a problem of prevention and treatment in the Russian Federation. *Terra Medica Nova* 2010; 1: 25–28.)
5. Bouhouch R.R., Bouhouch S., Cherkaoui M. et al. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 3: 197–209.
6. Корюкина И.П., Софронова Л.В., Трефилов Р.Н. и др. Йоддефицитные заболевания у школьников Пермского края. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава 2006; 40. (Korjukina I.P., Sofronova L.V., Trefilov R.N. et al. Iodine deficiency diseases in schoolchildren of Perm Krai. Perm: GOU VPO PGMA Roszdrava 2006; 40.)
7. Becker D.V., Braverman L.E., Delange F. et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation — United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16 (10): 949–951.
8. Zimmermann M. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 2: 668–672.
9. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. WHO, Geneva 2009; 242.

Поступила 17.11.14

Эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста

Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Е.А. Мурина

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург; ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ

Efficacy of VIFERON® in the combination therapy of viral encephalitis in infants

N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, E.Yu. Skripchenko, G.F. Zeleznikova, E.A. Murina

Research Institute of Childhood Infections, Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg; Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Представлена клинко-этиологическая характеристика вирусных энцефалитов у 103 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и результаты сравнительного исследования эффективности включения рекомбинантного интерферона-α-2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозиториев в комплексную терапию заболевания. Схема и продолжительность назначения препарата ВИФЕРОН® в исследовании определялась характером течения энцефалита. При остром течении препарат назначался 14 дней ежедневно 2 раза в сутки, при затяжном и хроническом — 14 дней ежедневно 2 раза в сутки, затем 3 раза в неделю на протяжении 1 или 3 мес соответственно. Установлено, что назначение препарата ВИФЕРОН® при вирусном энцефалите позволяет ускорить процессы саногенеза и уменьшить продолжительность нарастания и сохранения основных вне- и церебральных и церебральных симптомов, длительность санации ликвора и вiremии. Применение препарата ВИФЕРОН® приводит к улучшению исходов заболевания, предотвращает развитие летальных исходов, снижает частоту вегетативного состояния с 8 до 1,8%, увеличивает частоту выздоровления без дефицитов с 22 до 51% и снижает в 2,1 раза частоту формирования кистозно-глиозных изменений в головном мозге. Установлена более медленная санация цереброспинальной жидкости и большая длительность вiremии при хроническом и затяжном течении вирусного энцефалита у детей, что определяет необходимость более длительного применения препарата ВИФЕРОН®. Включение рекомбинантного интерферона-α-2b с антиоксидантами в терапию вирусного энцефалита у детей раннего возраста обеспечивает достоверное более высокое содержание интерферона-α в сыворотке крови и помогает сохранить резервные возможности к его продукции, обеспечив быстрое выздоровление. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности включения в терапию препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные при вирусных энцефалитах у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, вирусные энцефалиты, терапия, интерферон, ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные.

The paper provides the clinical and etiological characteristics of viral encephalitis in 103 children aged 1 month to 3 years and the results of a comparative study of the efficiency of recombinant interferon-α 2b (VIFERON®) as rectal suppositories incorporated into the combination therapy of the disease. The VIFERON® regimen and duration in the study were determined by the pattern of encephalitis. In the acute course of the latter, VIFERON® was given twice daily for 14 days; in its protracted or chronic course, the drug was used twice daily for 14 days, then thrice daily for 1 and 3 months, respectively. The administration of VIFERON® in viral encephalitis was established to accelerate sanogenetic processes and to reduce the time of progression and preservation of major extracerebral and cerebral symptoms and the length of sanitization of cerebrospinal fluid (CSF) and viremia. The use of VIFERON® resulted in better disease outcomes, prevented deaths, decreased the rate of an autonomic state from 8 to 1,8%, increased recovery rates without defects from 22 to 51%, and reduced the rate of cystic and gliotic changes in the brain by 2,1 times. Slower CSF sanitization and longer viremia were ascertained in children with chronic and protracted viral encephalitis, which necessitated the longer administration of VIFERON®. Incorporation of recombinant interferon-α 2b into the therapy of viral encephalitis in infants ensures higher serum concentrations of interferon-α and helps keep compensatory capacities for its production, leading to the promptest recovery. The findings suggest that the incorporation of VIFERON® as rectal suppositories into the therapy of viral encephalitis is effective and safe in infants.

Key words: infants, infancy, viral encephalitis, therapy, interferon, VIFERON®, rectal suppositories.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:77–88

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Иванова Галина Петровна — д.м.н., в.н.с., рук. отдела интенсивной терапии неотложных состояний НИИ детских инфекций, асс. той же каф.
Железникова Галина Федоровна — д.м.н., проф., ст.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики НИИ детских инфекций
Мурина Елена Александровна — д.б.н., в.н.с., рук. отдела вирусологии

Вирусные энцефалиты у детей являются одними из наиболее тяжелых нейроинфекционных заболеваний по частоте и выраженности последствий

и молекулярно-биологических методов исследования того же учреждения 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., асс. каф. психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-невролог городского центра рассеянного склероза Городской клинической больницы №31
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

в виде летальных исходов и неврологических дефицитов, служащих причиной инвалидизации и социальной дезадаптации реконвалесцентов [1–11]. По данным ВОЗ, заболеваемость вирусными энцефалитами составляет 7–9 на 100 000 населения, а на детский возраст приходится до 76% всех случаев заболевания. Наибольшая частота и тяжесть остаточных неврологических дефицитов при вирусных энцефалитах наблюдаются у детей раннего возраста. Причинами частых неблагоприятных исходов являются как морфологические особенности головного мозга детей первых месяцев — лет жизни, характеризующегося гидрофильностью и склонностью к быстрому развитию некрозов, так и незрелость иммунной системы, определяющей высокий риск генерализации инфекции в структурах головного мозга, а также в других органах и системах [12]. Другой причиной тяжести, высокой частоты резидуального неврологического дефицита, а также хронического течения при указанных заболеваниях у детей раннего возраста, служит развитие энцефалитов в результате внутриутробного инфицирования с последующей манифестацией в постнатальном периоде [13–15].

Важное значение в течении и исходах имеет этиотропная терапия, расширение спектра которой при энцефалитах связано с использованием различных противовирусных препаратов: ациклических нуклеозидов (ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, рибавирин), блокаторов ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы (фоскарнет) и ионного канала белка М2 (ремантадин), ингибитора нейраминидаз (озельтамивир) и ингибиторов пенетрации вируса в клетки (плеконарил) и ряд других [16–20]. Однако даже применение современных противовирусных препаратов не гарантирует успех терапии, что может быть связано с участием в поражении нервной системы резистентных, высоковирулентных и мутантных штаммов вирусов [21, 22]. Ограниченность воздействия большинства противовирусных препаратов одним из механизмов патогенеза, основным из которых является подавление репликации инфекционного агента, также может служить причиной недостаточной их эффективности, поскольку при хронических инфекциях клиническая картина может быть обусловлена как репликацией, так и внутриклеточной персистенцией вирусов [23].

Кроме того, для детей раннего возраста представляют определенную сложность применение некоторых противовирусных препаратов ввиду возможности развития побочных эффектов и токсического воздействия, особенно, при пролонгированном назначении в течение 3–4 нед и более [24, 25]. Известно, что для потенцирования противовирусного действия при многих острых и хронических инфекциях используются схемы одновременного назначения двух или нескольких препаратов, обладающих раз-

личными механизмами воздействия. Так, широко известны алгоритмы лечения вирусного гепатита С препаратами рибавирина и рекомбинантного интерферона-альфа. Комбинация инъекционных форм интерферона-альфа с ациклическими нуклеозидами показала свою эффективность в терапии вирусных энцефалитов, в том числе клещевого энцефалита и лейкоэнцефалитов различной этиологии у детей старшей возрастной группы [26–28]. Сочетание нескольких противовирусных препаратов одновременно с различными механизмами воздействия используется и в лечении ВИЧ-инфекции [29]. Сказанное позволяет предположить, что комбинированная терапия, с применением двух препаратов, оказывающих разнонаправленное противовирусное действие, будет эффективной в лечении вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные содержит человеческий рекомбинантный интерферон-альфа-2b, а также витамин Е (альфа-токоферола ацетат) и витамин С (аскорбиновую кислоту). Интерфероны-альфа дают как иммуномодулирующий, так и прямой противовирусный эффект, участвуя в подавлении репликации различных вирусов путем блокирования вирусных синтез, протеаз. Иммуномодулирующее действие интерферона-альфа-2b реализуется путем усиления активности клеток естественных киллеров (НК-клеток), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и нормализации уровня IgE. Известно, что повреждение клеточных мембран, наблюдаемое в ходе развития инфекционного процесса, является причиной снижения противовирусной активности интерферонов, а также определяет гибель нейрональных, глиальных, иммунокомпетентных и других клеток, что приводит к некрозу ткани мозга и вторичному иммунодефициту. Токоферола ацетат и аскорбиновая кислота, входящие в состав препарата ВИФЕРОН®, оказывают стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, это позволяет увеличить противовирусную активность рекомбинантного интерферона-альфа-2b в 10–14 раз, а также препятствовать массовой гибели клеток центральной нервной и иммунной систем. В литературе имеются данные, подтверждающие эффективность препарата ВИФЕРОН® при гепатитах, гриппе, урогенитальных и респираторных инфекциях, дисбиозе кишечника, ювенильном ревматоидном артрите и других заболеваниях, в том числе развивающихся в перинатальном периоде [30–35]. Все сказанное является основанием для оценки эффективности включения препарата ви-ферон в комплексное лечение вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

Цель исследования: оценить клинко-лабораторную эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в клинике НИИ детских инфекций находились 103 пациента с вирусными энцефалитами. Возраст детей — от 1 мес до 3 лет, в том числе детей 26 (25,2%) в возрасте до 1 года; 44 (42,7%) — в возрасте от 1 до 2 лет; 33 (32,1%) — в возрасте от 2 до 3 лет. Клинико-неврологическое обследование проводилось во время пребывания в стационаре, и в течение 1 года осуществлялось амбулаторное наблюдение в поликлинике института с осмотром через 1, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

Больным проводилось вирусологическое обследование цереброспинальной жидкости до лечения и на 15-е сутки от начала терапии, а также по показаниям (в случаях отсутствия санации и/или сохранения положительных результатов молекулярно-генетической диагностики при предыдущем исследовании) на 21-е и 28–30-е сутки. Вирусологическое исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляли при поступлении, на 15-е, 21-е, 45–46-е и 105–106-е сутки. Вирусологическое исследование включало определение титров специфических антител IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением авидности и количественной оценкой титра, а также методом ПЦР в реальном масштабе времени на вирусы простого герпеса типов 1/2, цитомегаловирус, вирус герпеса типа 6, вирус Эпштейна–Барр, варицелла-зостер, вирус клещевого энцефалита, вирус краснухи, энтеровирусы. Методом ПЦР вирусы определялись как в крови, так и в цереброспинальной жидкости. Оценка продукции антител проводилась с целью уточнения динамики иммунного ответа на инфекции и выявления лабораторных показателей её реактивации. Для проведения ИФА использовались тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» Новосибирск, для ПЦР — ООО «AmpliSens» производства ООО «ИнтерЛабСервис» Москва. Интерфероновый статус включал определение интерферонов-альфа и -гамма типов в сыворотке крови методом ИФА (производитель тест-систем — ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Также определялась спонтанная и индуцированная продукция интерферонов-альфа и -гамма в культуре клеток *in vitro*. В качестве индуктора интерферонов применялся вирус болезни Ньюкасла. Исследования проводились до лечения, на 15 и 45–46-е сутки от начала терапии.

Для определения локализации и площади поражения головного мозга в течение 2 сут от момента госпитализации больным выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на сверхпроводящем магнитном томографе «Signa» 1,5 Т фирмы General Electric. Программа лучевого обследования включала импульсные последовательности (ИП): SE ИП (T1-ВИ, T2-ВИ), FLAIR-ИП. В по-

следующем МРТ проводилась через 3 и 12 мес.

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные назначался детям основной группы (53 ребенка) с момента установления диагноза вирусного энцефалита в разовой дозе: 150 000 МЕ — в возрасте до 6 мес, 500 000 МЕ — с 6 мес до 3 лет по 2 раза в сутки ректально в течение 14 дней ежедневно при остром течении. При затяжном и хроническом течении заболевания после 14 дней ежедневного назначения препарата его введение продолжалось 3 раза в неделю на протяжении 1 мес (при затяжном течении) или 3 мес (при хроническом течении). Группу сравнения составили 50 детей с вирусными энцефалитами, сопоставимых по полу, возрасту, течению и этиологии заболевания, получавших противовирусную терапию без препарата ВИФЕРОН®. Формирование групп наблюдения осуществлялось методом случайной выборки по мере поступления в стационар и постановки диагноза энцефалита.

Все больные получали противовирусные препараты в зависимости от этиологии заболевания. Для лечения энцефалитов, вызванных ДНК-содержащими вирусами герпетической группы (вирус простого герпеса типов 1/2, варицелла-зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса типа 6), использовали следующие противовирусные препараты: ацикловир внутривенно в дозе 30–45 мг/кг в сут в три введения, ганцикловир внутривенно в дозе 10 мг/кг в сут в два введения, фамвир внутрь 8–10 мг/кг в сут 1–2 раза в день, а для лечения клещевого энцефалита, краснухи, энтеровирусной инфекции — рибавирин внутрь 10 мг/кг в сут. Продолжительность лечения составила 14 сут. Параллельно больным назначалась стандартная патогенетическая и симптоматическая терапия разнонаправленного действия (жаропонижающие и дегидратационные средства, антиконвульсанты и осмодиуретики). Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, Stat Soft Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в этиологии энцефалитов у пациентов основной группы и группы сравнения (всего 103 ребенка) преобладают вирусы семейства *Herpesviridae* (1–6 типов), выявленные у 74 (71,8%) детей, по сравнению с энтеровирусами, обнаруженными у 23 (22,3%) больных, вирусом краснухи — у 4 (3,9%) и вирусом клещевого энцефалита — у 2 (1,9%). Отличительной особенностью вирусов герпеса было наличие микстовых вариантов с одновременным выявлением 2 или 3 вирусных агентов в половине случаев и доминированием одного из вирусов по результатам исследования цереброспинальной жидкости, тогда как другие вирусы рассматривались как сопутствующие, реактивация которых наблюдалась на фоне основной инфекции.

Среди энцефалитов герпесвирусной этиологии наиболее часто диагностировались энцефалиты, вызванные вирусом варицелла-зостер, — у 30 детей (41,5%), затем энцефалиты, вызванные цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса типа 1 или 2.

В ходе исследования в зависимости от длительности неврологической симптоматики на момент госпитализации в клинику института было диагностировано острое, затяжное и хроническое течение. Острое течение (у 63% детей) устанавливалось в случаях длительности заболевания до начала терапии не более 10 сут (в среднем $3,0 \pm 1,2$ сут). Затяжное течение характеризовалось постепенным нарастанием неврологической, общемозговой симптоматики в среднем на протяжении $13 \pm 2,9$ сут, что явилось причиной поздней постановки диагноза. При хроническом течении длительность очаговой симптоматики в виде симптоматической эпилепсии, задержки психомоторного развития до госпитализации составила в среднем $3,5 \pm 1,3$ мес. Во всех случаях причиной развития хронического течения вирусного энцефалита была врожденная инфекция с поражением ЦНС. Учитывая постепенность развития симптомов, отсутствие общеинфекционных проявлений, больные с хроническим течением вирусного энцефалита до госпитализации в клинику института наблюдались не с инфекционными диагнозами. Всем пациентам с хроническим течением энцефалита при установлении диагноза проводился дифференциальный диагноз с наследственными нейродегенеративными, в том числе метаболическими заболеваниями. Клиническая картина вирусного энцефалита определялась этиологией, характером течения, а также локализацией очаговых изменений в веществе головного мозга. Так, при энцефалитах, вызванных вирусами варицелла-зостер, простого герпеса, энтеровирусами, в 67–70% случаев наблюдалось острое течение, тогда как для энцефалитов, обусловленных вирусами цитомегалии и герпеса типа 6, в $\frac{2}{3}$ случаев имело место затяжное и хроническое течение, а энцефалиты, вызванные вирусом краснухи, во всех случаях являлись врожденными.

При остром течении в 90,7% случаев наблюдался выраженный общеинфекционный синдром с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации. Также были характерны общемозговой и менингеальный синдромы, а в 46,1% случаев отмечалось развитие отека головного мозга с нарушением сознания до уровня сопора-комы. Судороги встречались в 43% случаев, пирамидные и мозжечковые расстройства — в 52,3%, нарушения функции краниальных нервов (парезы зрения, паретическое косоглазие, бульбарные симптомы) — в 16,9%. Глазодвигательная симптоматика и парезы преобладали при энтеровирусной этиологии заболевания, мозжечковые симптомы — при энцефалитах, вызванных вирусом варицелла-зостер, нарушения сознания — при энцефалитах,

обусловленных вирусами простого герпеса типов 1/2 и энтеровирусами, судорожный синдром встречался с одинаковой частотой при герпесвирусной и другой этиологии. У 95,4% больных с острым течением определялись воспалительные изменения cerebroспинальной жидкости в виде увеличения плеоцитоза ($107 \pm 22 \cdot 10^6/\text{л}$), тогда как содержание общего белка находилось в пределах нормальных значений.

В отличие от острого течения при затяжном течении вирусного энцефалита общеинфекционная симптоматика при первых симптомах заболевания отсутствовала или имела субфебрильный характер, наблюдались парезы, мозжечковые или глазодвигательные нарушения, явления отека головного мозга, эпилептического статуса возникали чаще на 7–10-й день заболевания в $\frac{1}{2}$ случаев. При затяжном течении синдром менингита и повышение плеоцитоза в cerebroспинальной жидкости встречались в 78,9% случаев и отмечалось умеренное повышение содержания общего белка в ликворе в среднем до $0,85 \pm 0,13$ г/л.

При хроническом течении вирусного энцефалита отмечалась постепенность развития неврологических симптомов с доминированием сонливости, отставания формирования навыков психомоторного развития, угнетения физиологических рефлексов, нарушений мышечного тонуса. В $\frac{1}{2}$ случаев наблюдались эпилептические пароксизмы в виде сложных или простых парциальных приступов. В 83,3% случаев содержание клеток и белка в cerebroспинальной жидкости оставалось в пределах нормальных значений. Внецебральная симптоматика наблюдалась у 73,7% детей и имела место как при остром и затяжном, так и при хроническом течении. Однако для острого и затяжного течения энцефалита наиболее частыми были катаральные симптомы в виде фарингита — в 84,6–73,7% случаев и экзантемы (везикулезного, пятнисто-папулезного, а в отдельных случаях и геморрагического характера), нередко в сочетании с экантемами — в 46,1–52,6% случаев, соответственно, реже наблюдались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (энтерит) и лимфадениты. Тогда как у $\frac{1}{2}$ детей с хроническим течением энцефалита наблюдалось поражение внутренних органов (печени, легких) с развитием хронических пневмоний, гепатитов. В 15% случаев отмечались нарушения зрительного и/или слухового анализаторов в виде нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительных нервов, катаракты. У 15,7% пациентов с хроническим течением заболевания имели место пороки развития мозга (структур задней черепной ямки, мозолистого тела и др.).

При нейровизуализации только у 11,7% детей с вирусными энцефалитами очаговых изменений не было обнаружено. У остальных больных при госпитализации выявлялись очаговые изменения на МРТ, характеризующиеся гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и FLAIR-ИП, а в 87% случаев определялись также

участки гипointенсивного сигнала на T1-ВИ. Зоны некроза уже при первом обследовании отмечались у 13,9% пациентов с затяжным и хроническим течением заболевания. Накопление контрастного вещества наблюдалось в 63% случаев.

Анализ эффективности терапии в двух группах пациентов показал, что продолжительность сохранения клинической симптоматики зависела как от характера течения вирусного энцефалита, так и от проводимой терапии. Установлено, что включение в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению периода нарастания неврологической и общеинфекционной симптоматики, а также продолжительности сохранения большинства симптомов. У пациентов, получавших ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, достоверно снижалась длительность сохранения повышенной температуры с $9,8 \pm 3,5$ до $6,2 \pm 2,2$ сут (табл. 1). При наличии экзантем назначение препарата ВИФЕРОН® уменьшало продолжительность появления «новых» элементов сыпи и их сохранения в среднем на 3–4 сут. У детей основной группы с острым и затяжным течением эн-

цефалита уменьшался период нарастания неврологической симптоматики на 4–6 сут, а также наблюдался более быстрый регресс мозжечковых нарушений и парезов, чем в группе сравнения. Продолжительность нарушения сознания в группе больных, получавших ВИФЕРОН®, снижалась с $8,3 \pm 2,7$ до $4,3 \pm 1,6$ сут. Уменьшение сроков нарастания и сохранения большинства симптомов позволило снизить длительность пребывания в стационаре у больных основной группы на 7–10 дней.

Скорость нормализации клеточного состава цереброспинальной жидкости была достоверно меньше у больных, получавших ВИФЕРОН®. Так, к 15-м суткам нормализация клеточного состава отмечалась в 96% случаев, тогда как у детей в группе сравнения только в 50% случаев. Санация клеточного состава цереброспинальной жидкости отмечалась к 21-м суткам в 100% случаев в основной группе и в 88% случаев — в группы сравнения. У остальных 12% пациентов, не получавших ВИФЕРОН®, нормализация клеточного состава затягивалась до 28–30 сут от начала терапии.

Таблица 1. Длительность клинических симптомов при вирусных энцефалитах у детей в зависимости от терапии ($M \pm m$, сут)

Клинические симптомы	Основная группа (n=53)	Группа сравнения (n=50)	p
Температура выше 37,0°C	$6,2 \pm 2,9$	$9,8 \pm 3,5$	<0,01
Экзантемы	$7,3 \pm 2,2$	$10,4 \pm 4,8$	<0,05
Рвота	$2,1 \pm 0,6$	$2,8 \pm 1,1$	>0,05
Нарушение сознания	$4,3 \pm 1,6$	$8,3 \pm 2,7$	<0,01
Мозжечковые симптомы	$24,6 \pm 7,8$	$30 \pm 10,1$	<0,05
Парезы	$27,8 \pm 4,3$	$38,2 \pm 10,6$	<0,01
Речевые нарушения	$28,3 \pm 5,3$	$33,2 \pm 11,2$	>0,05
Длительность пребывания в стационаре	$30,2 \pm 4,5$	$40,8 \pm 8,6$	<0,01

Таблица 2. Частота положительных результатов ПЦР на вирусы в цереброспинальной жидкости в зависимости от терапии, абс./%

Группа	При поступлении	Срок лечения		
		15 сут	21 сут	28–30 сут
Основная (n=53)	48/90,5	2/3,8	0/0	—
Сравнения (n=50)	43/86	12/24*	3/6	0/0
p	>0,05	<0,001	<0,01	—

Таблица 3. Динамика частоты положительных результатов ПЦР крови на вирусы в зависимости от терапии, абс./%

Сроки обследования	Основная группа			Группа сравнения		
	острое течение (n=33)	затяжное течение (n=10)	хроническое течение (n=10)	острое течение (n=32)	затяжное течение (n=9)	хроническое течение (n=9)
При поступлении	29/87,8	9/90	10/100	28/87,5	8/88,9	9/100
На 15-е сутки	2/6,0	4/40	5/50	9/28,1*	6/66,7	7/77,8
На 21-е сутки	0/0	2/20	3/30	5/15,6*	3/33,3	6/66,7*
На 46-е сутки	0/0	0/0	2/20	0/0	2/22,2*	3/33,3
На 106-е сутки	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/11,1*

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: * — Достоверные различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию детей с вирусными энцефалитами также способствовало снижению длительности выявления нуклеиновых кислот ДНК- или РНК-содержащих вирусов как в цереброспинальной жидкости, так и в крови (табл. 2, 3). Наиболее продолжительное по срокам сохранение положительных результатов ПЦР в цереброспинальной жидкости наблюдалось у детей с хроническим течением заболевания как по сравнению с затяжным, но особенно с острым течением. Однако включение в терапевтический комплекс препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению сроков выявления положительных результатов при энцефалитах с различным характером течения в сравнении с больными, получавшими только противовирусную терапию без препарата ВИФЕРОН®. Так, при первом обследовании цереброспинальной жидкости пациентов, госпитализированных в стационар, частота выявления положительных результатов в основной группе и группе сравнения (90,5 и 86% случаев соответственно) не имела достоверных различий. Тогда как при исследовании на 15-е сутки были выявлены достоверные различия в группах. Так, в основной группе у 3,8% детей сохранялись положительные результаты исследования цереброспинальной жидкости на вирусы, а все пациенты с положительными результатами ПЦР имели врожденную хроническую инфекцию ЦНС. Повторное исследование цереброспинальной жидкости на 21-е сутки у больных, имевших положительные результаты, выявило санацию в 100% случаев. В отличие от основной группы у детей группы сравнения наблюдалась достоверно более медленная санация ликвора по данным ПЦР-диагностики и сохранение положительных результатов исследования в 24% на 15-е сутки и в 6% на 21-е сутки терапии.

При исследовании крови было выявлено, что при остром течении достаточно проведения 14-дневного курса противовирусной терапии с включением препарата ВИФЕРОН®, что обеспечивает отрицательные

результаты в 94% случаев. Тогда как при затяжном течении заболевания среди пациентов основной группы к 15-м суткам отрицательные результаты имели только 60% больных, а при хроническом течении — 50%. К 46-м суткам 3,7% пациентов основной группы сохраняли положительные результаты исследования крови, несмотря на проводимую терапию. У детей группы сравнения как при остром, так и при затяжном и хроническом течении энцефалитов достоверно продолжительнее сохранялись положительные результаты ПЦР диагностики крови на вирусы. Так, даже при остром течении на 21-е сутки в 15,6% случаев отмечались положительные результаты исследования вирусов методом ПЦР. При затяжном и хроническом течении в 22,2 и 33,3% случаев длительность санации увеличивалась до 1,5 мес, а в 11,1% — до 3 мес. Выявлено, что наиболее продолжительно определялись в крови и цереброспинальной жидкости нуклеиновые кислоты вирусов цитомегалии, краснухи, герпеса типа 6, тогда как вирусы простого герпеса типов 1/2, варицелла-зостер, энтеровирусы отличались более быстрой элиминацией. Полученные результаты свидетельствуют, что включение препарата ВИФЕРОН® в терапевтический комплекс детей с вирусными энцефалитами достоверно снижало продолжительность выявления нуклеиновых кислот вирусов в цереброспинальной жидкости и крови, ускоряя процессы эрадикации вирусов.

Включение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные в комплексную терапию энцефалитов способствовало улучшению как ранних, так и отдаленных исходов заболевания (табл. 4). Так, случаи летального исхода наблюдались только в группе сравнения (4%) и не наблюдались в основной группе. Причинами летальных исходов в одном случае был герпетический энцефалит, протекающий с быстрым прогрессированием отека головного мозга и развитием дислокационного синдрома, в другом случае — врожденная инфекция цитомегаловирусной этиоло-

Таблица 4. Исходы вирусных энцефалитов в зависимости от терапии, абс./%

Исход вирусных энцефалитов	Основная группа (n=53)				Группа сравнения (n=50)			
	острое течение (n=33)	затяжное течение (n=10)	хроническое течение (n=10)	всего (n=53)	острое течение (n=32)	затяжное течение (n=9)	хроническое течение (n=9)	всего (n=50)
Выздоровление без неврологического дефицита	20/57	3/30	0/0	27/50,9	10/31,2*	1/11,1*	0/0	11/22*
Обострение (реактивация)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/11,1	3/33,3*	4/8%*
Выздоровление с двигательным дефицитом	10/30,3	6/60	10/100	24/45,3	13/50	8/90*	8/88,8	29/58
Симптоматическая эпилепсия	2/6	3/30	5/50	10/18,9	8/25*	2/22,2	5/55,5	15/30
Когнитивный дефицит	2/6	2/20	5/50	9/16,9	8/25*	2/22,2	8/88,8*	12/24
Вегетативное состояние	0/0	1/10	0/0	1/1,8%	1/3,1	1/22,2	1/11,1	4/8%*
Летальный исход	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3,1	0/0	1/11,1	2/4*

гии с развитием энцефалита, в сочетании с пороками глаз и ЦНС (катарактой, гипоплазией мозжечка и мозолистого тела), со статусным течением эпилепсии и вторичной генерализованной бактериальной инфекции.

Частота остаточного неврологического дефицита имела тенденцию к нарастанию при увеличении длительности заболевания, что чаще выявлялось в обеих группах при хроническом течении энцефалита, чем при остром и затяжном течении. Однако включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс терапии снижало частоту неврологических нарушений. Так, в основной группе выздоровление без неврологического дефицита наблюдалось в 50,9% случаев, тогда как в группе сравнения — только в 22% случаев. При этом положительные результаты были достигнуты у пациентов как с острым, так и с затяжным течением. Назначение препарата ВИФЕРОН® также позволило избежать клинических и лабораторных обострений у детей с хронической инфекцией ЦНС. Тогда как в группе сравнения обострения отмечались в 6% случаев (у $\frac{1}{3}$ больных с хроническим течением вирусного энцефалита) и отсутствовали у детей в основной группе, что свидетельствует о предотвращении реактивации инфекции при пролонгированном использовании рекомбинантного интерферона-альфа-2 препарата ВИФЕРОН®. Частота развития остаточного двигательного дефицита также достоверно уменьшалась при остром и затяжном течении энцефалита в группе детей, получавших препарат ВИФЕРОН®, по сравнению с детьми, лечение которых проводилось стандартными противовирусными средствами без препарата ВИФЕРОН® (с 50 до 29,3% и с 90 до 60% соответственно). Число пациентов, имевших в исходе тяжелый дефицит, снижалось при различном характере течения заболевания в 2–4 раза среди пациентов основной группы. Достоверно уменьшалась частота развития симптоматической эпилепсии и когнитивного дефицита среди больных с острым течением, включенных в основную группу, по сравнению с группой сравнения. Частота вегетативного состояния снизилась с 8 до 1,8%.

Включение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные в терапию вирусных энцефалитов позволило улучшить не только клинические исходы, но и морфологические, что подтверждено с помощью лучевой диагностики. Достоверно уменьшалась с 50 до 22,4% частота резидуальных кистозно-глиозных изменений в ЦНС при остром течении энцефалита (табл. 5). Также среди пациентов с острым течением заболевания уменьшалась частота остаточных атрофических изменений структур головного мозга в виде расширения субарахноидальных пространств и/или желудочковой системы. У пациентов с хроническим течением в основной группе реже формировались кистозные изменения. Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное противовирусное лечение энцефалита у детей раннего возраста увеличило частоту восстановления «нормальной» структуры головного мозга с 28,1 до 66,6% среди пациентов с острым течением заболевания.

Оценка состояния интерферонового статуса у детей с вирусными энцефалитами при поступлении в стационар не выявило достоверных различий в основной группе и группе сравнения (табл. 6). Однако на 15-е сутки в сыворотке крови у детей основной группы имело место достоверно более высокое содержание интерферона-альфа и более низкое содержание интерферона-гамма, чем у детей группы сравнения, что можно объяснить включением рекомбинантного интерферона-альфа в терапевтический комплекс, с одной стороны, и купированием инфекционного процесса, с другой. Достоверные различия также выявлялись по спонтанной и индуцированной продукции интерферона-альфа. При этом пациенты основной группы имели более высокие показатели, что, вероятно, связано с протективным действием препарата на резервные возможности клеток к синтезу интерферона-альфа. Тогда как у больных, не получавших рекомбинантный интерферон-альфа, отмечалось «истощение» собственного резерва клеток к продукции данного цитокина. Схожая картина наблюдалась на 45–46-е сутки от начала лечения.

Таблица 5. Частота и характеристика изменений на МРТ головного мозга у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от терапии через 1 год после лечения, абс./%

Характеристика изменений на МРТ головного мозга	Основная группа (n=53)			Группа сравнения (n=50)		
	острое течение (n=33)	затяжное течение (n=10)	хроническое течение (n=10)	острое течение (n=32)	затяжное течение (n=9)	хроническое течение (n=9)
Глиоз	8/24,2	4/40	10/100	16/50*	6/66,6	9/100
Кисты	8/24,2	3/30	3/30	16/50*	6/66,6*	5/55,5
Расширение САП	10/33	6/60	10/100	25/78,1*	9/100*	9/100
Расширение желудочковой системы	16/48,5	7/70	10/100	25/78,1	8/88,8	9/100
Отсутствие изменений на МРТ	22/66,6	2/20	0/0	9/28,1*	0/0	0/0

Примечание. САП — субарахноидальное пространство.

Таблица 6. Динамика продукции интерферона-альфа и -гамма (в пг/мл) *in vivo* и *in vitro* у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от терапии

Группа больных	ИФН-α			ИФН-γ		
	СП	в сыворотке	ИП	СП	в сыворотке	ИП
До лечения						
Основная (n=53)	64±9,8	21,3±8,5	129,5±10,4	392±80,7	209±39,6	1780±198
Сравнения (n=50)	60±10,4	20,9±9,1	130±15,6	389±61,5	211±27	1808±101
На 15-е сутки лечения						
Основная (n=53)	58,6±8,2	40,2±6,9	107±10,9	112±16,9	88±14,6	1325±124
Сравнения (n=50)	30±7,5*	14±3,3*	77±12,9	238±28*	189±40,7*	1118±108
На 45–46-е сутки лечения						
Основная (n=53)	42±8,5	14±2,9	204±29,9	34±9,6	20±5,2	1260±169
Сравнения (n=50)	11±2,5*	6±1,3	84±13,9*	94±13,6*	95±11,6*	779±96*

Примечание. Здесь и в табл. 7: СП — спонтанная продукция интерферона-альфа и -гамма лейкоцитами крови (*in vitro*); в сыворотке — содержание интерферона-альфа и -гамма в сыворотке крови пациентов (*in vivo*); ИП — индуцированная продукция интерферона-альфа и -гамма лейкоцитами крови (*in vitro*).

В отношении интерферона-гамма индуцированная и спонтанная продукция как на 15-е, так и на 45–46-е сутки лечения также имела достоверно более низкие значения, чем в группе сравнения. При этом содержание данного цитокина в крови у пациентов группы сравнения оставалось более высоким, чем в основной группе, что можно объяснить более продолжительным течением инфекционного процесса у части детей группы сравнения.

Сопоставление продукции интерферона-альфа и -гамма у детей с вирусными энцефалитами, получавшими ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, позволило выявить более существенные отклонения как в их содержании в сыворотке крови, так и в продукции *in vitro* у пациентов с хроническим течением

заболевания в сравнении с детьми с острым и затяжным течением (табл. 7). При этом дети с хроническим течением энцефалита и при первом обследовании, и при повторных исследованиях крови имели достоверно более низкие показатели содержания и продукции интерферонов обоих типов, чем дети с острым и затяжным течением. Данный факт мог быть связан с длительным течением болезни, а также с индивидуальными особенностями интерфероногенеза у пациентов данной подгруппы. Выявленные различия доказывают необходимость в более длительном назначении противовирусной терапии с включением препаратов, содержащих рекомбинантный интерферон-альфа, у детей с хроническим течением инфекции ЦНС.

Таблица 7. Динамика продукции интерферона-альфа и -гамма (в пг/мл) у детей основной группы до и после терапии препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные при различном характере течения вирусных энцефалитов

Группа больных с различным характером течения	ИФН-α			ИФН-γ		
	СП	в сыворотке	ИП	СП	в сыворотке	ИП
До лечения						
Острое течение (n=33)	89±13,6	32,5±15,5	105,3±15	540±102	332±53,6	1980±220
Затяжное течение (n=10)	80,2±8,9	19,9±6,5	194,2±12,2	523±110	207±47,9**	2887±303
Хроническое течение (n=10)	22,8±7,6*	10,5±3,5*	89±4,0*	113±30*	98±16,3*	473±61*
На 15-е сутки лечения						
Острое течение (n=33)	76±14,2	49,6±8,9	136±11,2	106±33,1	98±16,2	1750±224
Затяжное течение (n=10)	69±7,9	53±7,2	142±13,3	145±10,4	112±22,1	1825±105
Хроническое течение (n=10)	30±2,4*	18±4,6*	43±8,2*	85±8,2	54±5,5*	400±33*
На 45–46-е сутки лечения						
Острое течение (n=33)	44±11,5	20±4,4	299±46,9	15±4,6	19±6	1834±231
Затяжное течение (n=10)	58±10,0	15±3,1	255±22,7	19±9,8	16±5,1	1321±184
Хроническое течение (n=10)	24±4,0	17,2±1,2	108±20,1*	67±8,8*	25±4,1	635±92*

Примечание. * — Достоверные различия между острым и хроническим течением, $p < 0,05$; ** — достоверные различия между острым и затяжным течением, $p < 0,05$.

Следует отметить, что применение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в комплексной терапии больных вирусными энцефалитами было безопасным, побочные эффекты не наблюдались.

В настоящее время в арсенале врачей появилось достаточно большое количество различных препаратов рекомбинантного интерферона, отличающихся дозами и способом введения (парентеральные, ректальные, для приема внутрь и для наружного использования). Недостатком инъекционных форм рекомбинантного интерферона-альфа является их болезненность, что особенно важно при длительном применении препаратов у детей. Кроме того, нередко инъекции сопровождаются развитием лихорадки, а в отдельных случаях и других побочных симптомов: болевого синдрома различной локализации (миалгий, артралгий), тошноты и рвоты, что негативно влияет на общее состояние пациентов, а также нередко затрудняет оценку течения основного инфекционного процесса. В отличие от инъекционных форм рекомбинантного интерферона-альфа-2, особенностью препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные является простота и безболезненность применения. ВИФЕРОН® на протяжении ряда лет широко используется в педиатрической практике при многих инфекциях, но данные о его эффективности при нейроинфекциях и в том числе при вирусных энцефалитах у детей ограничены. Нами был применен препарат ВИФЕРОН® у детей в возрасте до 3 лет, поскольку именно в этой возрастной группе в 100% случаев развивались различные побочные реакции на парентеральные формы рекомбинантного интерферона-альфа-2, что нередко определяло необходимость отмены препарата. В отличие от парентеральных форм интерферона-альфа-2 ВИФЕРОН® у всех пациентов хорошо переносился и не вызывал нежелательных явлений.

Известно, что терапия вирусных поражений любой локализации вызывает большие трудности по сравнению с лечением бактериальных процессов, что определяется рядом причин: во-первых, меньшим арсеналом этиотропной терапии и отсутствием специфических препаратов на многие вирусные агенты, во-вторых, ограничением действия многих из них фазой репликации вирусов, в-третьих — высоким риском токсичности, особенно в случаях пролонгированных схем применения. Преимуществом препарата ВИФЕРОН® является комбинированное действие — противовирусное, антиоксидантное и иммуномодулирующее. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость препарата детьми раннего возраста, широкий диапазон противовирусного действия на различные вирусы позволяют не только обеспечить эффект при вирусных энцефалитах различной этиологии, но и пролонгировать лечение во времени в случаях затяжного и хронического тече-

ния. Проведенные нами исследования показали, что применение препарата ВИФЕРОН® ускоряет эрадикацию вирусов, что помогает добиваться лучших результатов. Большая длительность виремии, особенно при хроническом течении энцефалита по сравнению с острым течением, вероятно, была обусловлена недостаточной активацией клеточного звена иммунного ответа у пациентов этой группы, что проявлялось достоверно более низкой продукцией интерферонов-альфа и -гамма, а также меньшим содержанием интерферона-альфа в сыворотке крови. Можно предположить также, что к этому предрасполагают и особенности некоторых возбудителей, часть из которых способна поражать иммунокомпетентные клетки и вызывать вторичные иммунодефициты (цитомегаловирус, вирус герпеса типа 6).

Однако назначение препарата ВИФЕРОН® позволило корректировать изменения иммунного статуса у пациентов с вирусными энцефалитами. Так, достоверно более низкие показатели индуцированной продукции интерферона-альфа у больных группы сравнения после курса противовирусной терапии в отличие от основной группы свидетельствовали об истощении резервных возможностей организма пациентов, не получающих рекомбинантные интерфероны-альфа. Выявленные клинические и лабораторные результаты терапии подтверждают необходимость коррекции данных нарушений, так как это обеспечивает лучшие исходы. Если при остром течении требуется достаточно короткий (14 дней) курс терапии, то при затяжном течении необходима более пролонгированная — в течение 1–3 мес терапия интерфероном-альфа-2, что связано с более медленной санацией крови и ликвора, а также с достоверно более низкими показателями интерфероногенеза уже при первом обследовании. Низкие показатели индуцированной продукции интерферона-альфа у больных с хроническим течением вирусного энцефалита также свидетельствует, что целесообразнее использовать препараты, содержащие эндогенный интерферон, а не индукторы интерферона, поскольку внутренние резервы исчерпаны у данной группы пациентов и медикаментозная индукция может не вызвать необходимого терапевтического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста является безопасным и эффективным, поскольку уменьшает длительность нарастания и сохранения большинства внецеребральных (лихорадка, экзантема) и церебральных очаговых симптомов, а также способствует улучшению исходов заболевания: предотвращению летальных исходов, снижению частоты развития

вегетативного состояния с 8 до 1,8% ($p < 0,01$), увеличению числа пациентов, имеющих полное клиническое выздоровление без неврологического дефицита с 22 до 51%, преимущественно за счет группы пациентов с острым и затяжным течением, а у больных с хроническим течением предупреждает развитие обострений.

2. Достоверно более благоприятные клинические исходы вирусных энцефалитов в группе детей, получавших ВИФЕРОН®, соответствовали менее тяжелому развитию морфологических изменений в ЦНС по результатам МРТ. Это проявлялось уменьшением частоты формирования кистозно-глиозных изменений в 2,1 раза, а также увеличением числа больных, не имеющих изменений по данным МРТ головного мозга после терапии, с 18 до 45,2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протас И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). Руководство для врачей. Минск: Изд-во «МЕТ» 2000; 176. (Protas I.I. Herpes encephalitis (clinical course, pathogenicity, therapy): Manual for doctors. Minsk: Izdatel'stvo «MET» 2000; 176.)
2. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. М: Медицина 2004; 416. (Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. Manual for doctors. Moscow: Medicina 2004; 416.)
3. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции. Руководство для врачей. СПб.: НИИДИ 2012; 432. (Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Murina E.A. Enteroviral infections: Manual for doctors. Sankt-Peterburg: NIIDI 2012; 432.)
4. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. и др. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. Журн инфектол 2009; 1: 4: 36–43. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N. et al. Present-day features of varicella zoster encephalitis in children. Zhurn Infektol 2009; 1: 4: 36–43.)
5. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз из развития при ветряной оспе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2013; 22. (Skripchenko E.Y. Neurologic complications and prognosis out of the development in the case of varicella zoster in children: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Sankt-Peterburg 2013; 22.)
6. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Вирусные энцефалиты у детей. Учебное пособие. СПб.: НИИДИ 2011; 48. (Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Viral encephalitis in children. Manual. Sankt-Peterburg: NIIDI 2011; 48.)
7. Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции. София: Макаров 2012; 242. (Dekonenko E.P., Kuznetsov V.V. Viral meningitis, encephalitis. Herpes neuroinfections. Sofiya: Makarov 2012; 242.)
8. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н., Вильниц А.А. и др. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия). Медицинское пособие. СПб. 2013; 72. (Skripchenko N.V., Komantsev V.N., Vilnits A.A., et al. Urgent conditions in the case of neuroinfections in children (clinical features, pathogenicity, diagnostics, therapy). Manual. Sankt-Peterburg 2013; 72.)
9. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C. et al. The management

3. Включение препарата ВИФЕРОН® в схему противовирусной терапии приводило к достоверно более быстрой элиминации возбудителей из крови и цереброспинальной жидкости, санации ликвора, что коррелировало с нормализацией показателей интерферонового статуса и обеспечивало протекцию резервных возможностей организма пациентов.

4. Опыт НИИ детских инфекций позволяет рекомендовать ВИФЕРОН® в составе комплексной противовирусной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста, при этом схемы назначения виферона должны определяться характером течения заболевания.

5. Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение вирусных энцефалитов у детей раннего возраста безопасно, побочные эффекты отсутствуют.

- of encephalitis: clinical practice guidelines by infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303–327.
10. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Part II. Major clinical syndrome. Encephalitis 2010; 1243–1263.
11. Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. et al. Bredley's Neurology in clinical practice. Infections of the Nervous System. Viral Encephalitis and Meningitis 2012; 1231–1258.
12. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. 3-е изд., испр. и доп. М: МЕДпресс-информ 2004; 2: 640. (Shabalov N.P. Neonatology. Manual. Moscow: Medpress-inform 2004; 2: 640.)
13. Скрипченко Н.В., Скоромец А.П., Сорокина М.Н. Поражение нервной системы при врожденных инфекциях. СПб.: НИИДИ 2003; 48. (Skripchenko N.V., Skoromets A.P., Sorokina M.N. Involvement of nervous system in the case of in-born infections. Sankt-Peterburg: NIIDI 2003; 48.)
14. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург 2012; 44. (Ivanova G.P. Leukoencephalitis in children (aspects of differential diagnostics, pathogenicity, and therapy): Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Sankt-Peterburg 2012; 44.)
15. Bergelson J.M., Shah S.S., Zaoutis T.E. Congenital Infections. Pediatric Infectious Diseases. First Edition 2008; 277–283.
16. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F. et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. Pediatrics 2001; 108: 223–229.
17. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F. et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001; 108: 230–238.
18. Frenkel L.M. Challenges in the Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis. Pediatrics 2005; 115: 3: 795–797.
19. Baringer R.J. Herpes simplex infections of the nervous system. Neurol Clin 2008; 26: 3: 657–674.
20. Natale F., Bizzarri B., Castronova A. et al. Neonatal herpes simplex infection. Early human development 2013; 73–75.
21. Белозерцев Е.С., Буланков Ю.И. Болезни герпесвирусной группы. Элиста: АПП «Джангар» 2005; 64. (Belozertsev E.S., Bulankov Y.I. Diseases of herpes-virus group. Elista: APP «Dzhangar», 2005; 64.)

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

22. Mossman K.L., Ashkar A.A. Herpesviruses and the Innate Immune Response (Review). *Viral Immunology* 2005; 18: 2: 267–281.
23. Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М. и др. Инфекции нервной системы с прогрессивным течением. СПб.: ФОЛИАНТ 2007; 264. (Pokrovsky V.I., Lobzin Y.V., Volzhanin V.M. et al. Infections of nervous system with a progredient course. Sankt-Peterburg: FOLIANT 2007; 264.)
24. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Cytomegalovirus 2010; 1971–1987.
25. Evans C.M., Kudesia G., Kendrick M. Management of herpesvirus infections (Review). *Internat J Antimicrob Agents* 2013; 42: 119–128.
26. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клебевые инфекции у детей. М: Медицина 2008; 424. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Tick-borne infections in children. Moscow: Medicina 2008; 424.)
27. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В. Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей. Патент России №2348411. 10.03.2009. (Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Morgatsky N.V. Method of leucoencephalitis treatment in children. Patent Russia №2348411. 10.03.2009.)
28. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов. Детская неврология. Вып. 1. Под ред. В.И. Гузевой. М: МК 2014; 229–265. (Ivanova G.P., Skripchenko N.V. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of viral encephalitis. Children neurology. Issue 1. V.I. Guzeva (Ed.). Moscow: МК 2014; 229–265.)
29. Женщина, ребенок и ВИЧ. Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр 2012; 600. (Woman, child, and HIV. N.A. Belyakov, N.Y. Rachmanina, A.G. Rachmanina (Eds). Sankt-Peterburg: BaltiJskij medicinskij obrazovatel'nyj centr 2012; 600.)
30. Еришов Ф.И., Готовцева Е.П. Взаимодействие системы интерферона с нервной и эндокринной системами. Интерферон-98. М 1989; 12–16. (Yershov F.I., Gotovtseva E.P. Interaction of interferon system with nervous and endocrine systems. Interferon-98. Moscow 1989; 12–16.)
31. Шабалина Н.Б., Длин В.В., Малиновская В.В. и др. Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой. Рос вестн перинатол и педиатр 1995; 5: 29–34. (Shabalina N.B., Dlin V.V., Malinovskaya V.V. et al. Human interferon system: biologic role and connection with immune system. Ros vestn perinatol i pediatr 1995; 5: 29–34.)
32. Добрица В.И., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. СПб.: Политехника 2001; 251. (Dobritsa V.I., Boterashvili N.M., Dobritsa E.V. Modern immunomodulators for clinical practice. Manual for doctors. Sankt-Peterburg: Politehnika 2001; 251.)
33. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М 2006; 87. (Malinovskaya V.V., Delenyan N.V., Arinenko R.Y. Viferon as a complex antiviral and immunomodulating preparation for children and adult population. Manual for doctors. Moscow 2006; 87.)
34. Скрипченко Н.В., Малиновская В.В., Железникова Г.Ф., Матюнина Н.В. Цитокины и интратекальный гомеостаз: причинно-следственные взаимоотношения. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2013; 1: 40–50. (Skripchenko N.V., Malinovskaya V.V., Zheleznikova G.F., Matyunina N.V. Cytokines and intrathecal homeostasis: causative relations. Neirohirurgiya i nevrologiya detskogo vospasta 2013; 1: 40–50.)
35. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы. Журн неврол и психиатр 2012; 112: 4: 83–88. (Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. Factors of immune protection in cerebral spinal fluid in the case of viral infections of central nervous system. Zhurn neurol and psychiatr 2012; 112: 4: 83–88.)

Поступила 20.10.14

Антибактериальная активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных муковисцидозом

П. Переновска, Г. Стоянова, Т. Стратева

Кафедра медицинской микробиологии, Медицинский университет, София, Болгария;
Клиника педиатрии, УМБАЛ «Александровска», Медицинский университет, София, Болгария

Antimicrobial activity of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis

P. Perenovska, G. Stoyanova, T. Strateva

Department of Medical Microbiology, Medical University, Sofia, Bulgaria;
Pediatric Clinic, University Hospital "Alexandrovsk", Medical University, Sofia, Bulgaria

Инфекции нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом характеризуются упорно рецидивирующим и тяжелым течением. Для лечения заболеваний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, в последнее время у детей старше 6 лет успешно применяется тобрамицин в ингаляциях. В настоящем исследовании методом E-test (LIOFILCHEM, Италия) определена антибактериальная активность тобрамицина в отношении 40 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у 25 больных муковисцидозом за период 2005–2009 гг. При этом МПК₅₀ и МПК₉₀ составили соответственно 0,75 и 3,0 мг/мл. Зависимости от возраста пациентов (и длительности колонизации с *P. aeruginosa*) не установлено. Тобрамицин *in vitro* показал высокую активность в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у больных муковисцидозом. Она зависела от морфологии штамма и предшествующего лечения ингаляционным тобрамицином. При назначении ингаляционного лечения в случаях высева среднечувствительных или резистентных штаммов *P. aeruginosa* (согласно критериям CLSI) необходимо интерпретировать оценку их чувствительности исходя из критериев MENSURA Group.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, *P. aeruginosa*, антибактериальная активность, тобрамицин.

In patients with cystic fibrosis, lower respiratory tract infections are characterized by a steadily recurrent and severe course. Recently, inhaled tobramycin has been successfully used to treat *Pseudomonas aeruginosa*-induced diseases in children aged over 6 years. In this trial, the E-test (Liofilchem, Italy) was employed to determine the antimicrobial activity of tobramycin against 40 *P. aeruginosa* strains isolated from 25 patients with cystic fibrosis in the period 2005–2009. At the same time MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0,75 and 3,0 mg/ml, respectively. No relationship to patient age (and duration of *P. aeruginosa* colonization) was established. Tobramycin showed high activity *in vitro* against *P. aeruginosa* strains isolated from the patients with cystic fibrosis. The activity was related to the morphology of a strain and previous treatment with inhaled tobramycin. When initiating its inhalation treatment in cases of inoculation of moderately susceptible or resistant *P. aeruginosa* strains (according to the CLSI criteria), it is necessary to interpret their susceptibility test results by following the MENSURA Group criteria.

Key words: children, cystic fibrosis, *P. aeruginosa*, antimicrobial activity, tobramycin.

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, при котором нарушена секреторная функция всех экзокринных желез. Клинические проявления многообразны, но у большей части больных именно поражение легких определяет продолжительность жизни. У этих пациентов хроническая колонизация *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и позднее — *Pseudomonas aeruginosa* является неизменной компонентой, определяю-

щей прогрессирование болезни. Патогномичными микроорганизмами считают *P. aeruginosa* и другие грамотрицательные неферментирующие глюкозу бактерии, *Burkholderia cepacia* и *Burkholderia gladioli* с мукоидным морфотипом, который определяет их полирезистентность [1, 2]. Инфицирование *P. aeruginosa* прогностически неблагоприятно, ведет к более тяжелому течению муковисцидоза, прогрессирующему ухудшению функции легких [3, 4]. Большинство клиницистов считают, что антимикробная терапия улучшает функцию легких, увеличивает продолжительность и качество жизни больных, особенно при проведении агрессивного лечения антимикробными лекарственными средствами уже при первом обнаружении *P. aeruginosa*. Важным элементом терапии муковисцидоза в последнее десятилетие стало ингаляционное применение антибиотиков, так как таким путем создается высокая концентрация препаратов в очаге

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:89–92

Адрес для корреспонденции: Переновска Пенка Илиева — проф., главный педиатр Республики Болгария, зав. клиникой педиатрии Университетской больницы «Александровска»

Стоянова Гергана Петрова — Детская клиника, УМБАЛ «Александровска» Болгария, София 1431, Бул. Г. Софийски, №1

Стратева Таня Василева — кафедра микробиологии, Медицинский университет

Болгария, София 1431, ул. Здраве, №2

инфекции (в легких) при уменьшении их системного действия. Раствор тобрамицина для ингаляционного применения показан для длительного лечения хронических легочных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у больных муковисцидозом в возрасте 6 лет и старше. Тобрамицин применяют вне периода обострения [5]. Ингаляционное лечение тобрамицином в дополнение к стандартной антимикробной терапии муковисцидоза значительно улучшает показатель ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с), уменьшает обсемененность мокроты *P. aeruginosa*, уменьшает частоту госпитализаций и необходимость внутривенного применения антимикробных средств [4]. Следует отметить, что при традиционной оценке антибактериальной чувствительности выделение чувствительных, среднечувствительных и резистентных штаммов, ориентировано на парентеральное и/или пероральное применение препаратов и не адаптировано для ингаляционного их применения. В случае последнего при оценке чувствительности следует исходить из критериев, предложенных MENSURA Group: чувствительные — при минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика ≤ 64 мг/мл; резистентные — при МПК ≥ 128 мг/мл [6, 7].

Цель: исследовать *in vitro* антибактериальную активность тобрамицина в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у больных муковисцидозом, инфицированных или хронически колонизированных этим микроорганизмом, а также проанализировать связь активности антибиотика с морфотипом выделенного штамма и предшествующей терапией с включением тобрамицина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Бактериологическое исследование. За период 4 лет из мокроты 25 пациентов (15 девочек и 10 мальчиков) с муковисцидозом выделено 40 штаммов *P. aeruginosa*. Бактериологическое выделение проводили на кровяном и шоколадном агаре, среде Сабуро и агаре Мак-Конки путем культивирования в течение 18–24 ч при температуре 35–37°C. Очень вязкую мокроту предварительно помещали в термостат (37°C) с панкреатином. Антибактериальную активность тобрамицина в отношении всех выделенных штаммов *P. aeruginosa* оценивали путем определения МПК методом high range ($<0,064$ — >1024 мг/мл) E-test (LIOFILCHEM, Италия).

Таблица. Антибактериальная активность тобрамицина в отношении выделенных респираторных штаммов *P. aeruginosa* (МПК-диапазон, МПК₅₀ и МПК₉₀, определенные через high range E-test; $n=40$)

МПК диапазон, мг/мл	МПК ₅₀ , мг/ мл	МПК ₉₀ , мг/ мл	CLSI			MENSURA	
			Количество штаммов, абс. (%)				
			S	I	R	S	R
			≤4 мг/мл	6 мг/мл	≥8 мг/мл	≤64 мг/мл	≥128 мг/мл
<0,064 — >1024	0,75	3,00	37 (92,5)	1 (2,5)	2 (5,0)	38 (95,0)	2 (5,0)

Примечание. S — чувствительные; I — среднечувствительные; R — резистентные штаммы.

Критерии отбора клинически значимых штаммов: обнаружение *P. aeruginosa* в мокроте в течение предыдущих 12 мес; возраст пациента ≥ 6 лет; снижение ОФВ₁ в пределах ($\geq 25\%$ и $\leq 75\%$). Больных с обострением легочной инфекции в исследование не включали. В соответствии с международными согласительными документами по муковисцидозу (Cystic Fibrosis Foundation, Consensus Conference, 1994) диагностическими критериями обострения считали наличие не менее 3 из 11 следующих признаков: усиление кашля, увеличение количества мокроты, фебрильная лихорадка, потеря массы тела, пропуск занятий в школе или работы, снижение физической активности, затрудненное дыхание, появление в легких аускультативных и рентгенологических изменений, снижение ОФВ₁, анемия [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту пациенты распределялись следующим образом: 6–10 лет — 9 детей, 11–15 лет — 17, 16–20 лет — 7, старше 20 лет — 7 больных. Распределение выделенных штаммов *P. aeruginosa* в соответствии с мукоидным/немукоидным морфотипом составило 19/21. Ранее в лечении тобрамицин использовался у 21 больного.

Общая антибактериальная активность тобрамицина в отношении выделенных респираторных штаммов *P. aeruginosa* ($n=40$)

МПК₅₀ и МПК₉₀ составили соответственно 0,75 и 3,0 мг/мл (табл. 1). Согласно критериям MENSURA Group, 95% штаммов характеризовались как «чувствительные» к тобрамицину. В соответствии со значениями, принятыми Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2007), чувствительность к антибиотику была ниже — 92,5%.

Сравнительная антибактериальная активность тобрамицина в отношении выделенных респираторных штаммов *P. aeruginosa* в зависимости от их морфотипа и предшествующего применения тобрамицина

Определенная *in vitro* антибактериальная активность тобрамицина (МПК₅₀ и МПК₉₀) была выше в отношении немукоидных штаммов в сравнении с мукоидными. Активность также была выше в от-

ношении штаммов *P. aeruginosa* у пациентов, ранее не применявших тобрамицин (рис. 1, 2).

Связь между антибактериальной чувствительностью к тобрамицину и длительностью колонизации/инфекцирования *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом

Не установлено значимых различий в распределении МПК, МПК₅₀ и МПК₉₀ на тобрамицин у штаммов, выделенных у пациентов четырех возрастных групп (рис. 3). Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из мокроты у пациентов старше 20 лет, с длительной колонизацией характеризовались низкими МПК (ниже 3 мг/мл).

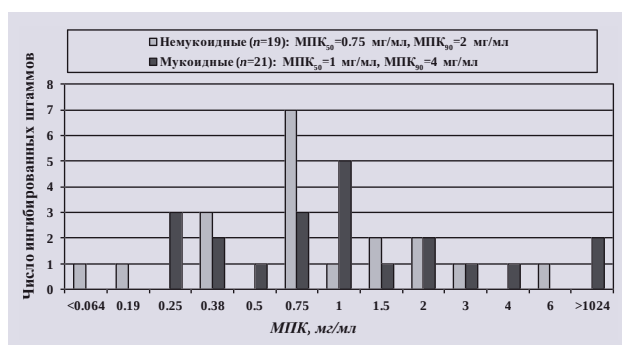


Рис. 1. Распределение МПК штаммов *P. aeruginosa* разных морфотипов.



Рис. 2. Распределение МПК штаммов *P. aeruginosa*, изолированных у пациентов с муковисцидозом, леченных с применением тобрамицина (Т) и без такового.

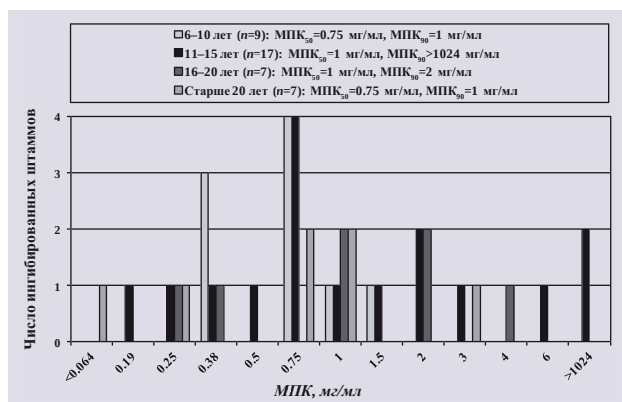


Рис. 3. Распределение МПК в зависимости от возраста пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Е-test метод для определения МПК антимикробных лекарственных средств, основанный на концентрационном градиенте, дает четкие результаты и является легким для выполнения. Применение «high range tobramycin» стрипов при исследовании штаммов *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом гарантирует четкую оценку их чувствительности к стратегическим антибиотикам, так как нередко имеет место полирезистентность. Тестовые концентрации хорошо соотносятся с реальным уровнем антибиотика в бронхиальном секрете при ингаляционном применении тобрамицина [9].

Количество чувствительных к тобрамицину штаммов в настоящей работе (95%) идентично данным проведенного недавно исследования в Университетской больнице Мадрида (Испания) при применении критериев MENSURA Group [7]. Процент резистентности выделенных нами штаммов *P. aeruginosa* к тестируемому антибиотику в соответствии с CLSI-стандартами (МПК $\geq$ 8 мг/мл) сходен с данными в отношении респираторных штаммов у пациентов с муковисцидозом, полученными из 17 больниц в Англии в 2000 г. (соответственно 5% и 10,1%) [10].

В литературе идет дискуссия, являются ли штаммы *P. aeruginosa* мукоидного фенотипа (продуцирующие слизь) более устойчивыми к антибактериальным средствам, по сравнению с немуконидными. Большинство авторов считают, что резистентность мукоидных штаммов выше [11, 12]. Т. Мах и соавт. установили, что формируемый в респираторном тракте биофильм является проницаемым барьером для антимикробных средств, но, с другой стороны, существуют специфические генетические механизмы, которые обуславливают резистентность слизепродуцирующих (мукоидных) *P. aeruginosa*. Авторы открыли генетическую детерминанту (*ndvB* locus), кодирующую высокий уровень резистентности среди образующих биофильм штаммов. Locus *ndvB* ответствен за синтез периплазматических глюканов, которые препятствуют контакту тобрамицина с бактериальной стенкой. Недавно в *P. aeruginosa* идентифицирован новый эффлюкс-насос, участвующий в формировании биофильмспецифической резистентности к некоторым антибиотикам, включая тобрамицин [13].

Несмотря на то что мукоидные *P. aeruginosa* традиционно связывают с более высокой резистентностью к антибиотикам, опубликовано достаточное число научных сообщений, которые описывают большую чувствительность мукоидных *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом по сравнению с немуконидными штаммами [14–16]. Более низкая антибактериальная активность тобрамицина в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом, ранее леченных прерывистыми курсами тобрамицина (с циклом по 28 дней), не является неожиданной.

Такие же результаты получили J. Burns и соавт. [17]. В настоящем исследовании установлена трансформация немуконидных штаммов в мукоидные у 7 пациентов, леченных в течение 1–2 лет тобрамицином в ингаляциях. Недавно доказано, что субингибирующие концентрации аминогликозидов индуцируют образование биопленки у *P. aeruginosa* [18]; идентифицирован ген *ARR* (aminoglycoside response regulator), кодирующий биопленку-специфическую аминогликозидную резистентность. В отличие от низких МПК у наших пациентов старше 20 лет, 35,8% исследованных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у взрослых пациентов в Университетской больнице во Фрайбурге, оказались нечувствительными к тобрамицину (МПК > 4 мг/мл) по критериям CLSI [16]. Основная причина необычно высокой чувствительности к антибиотикам среди изолятов *P. aeruginosa* этой возрастной группы — антибактериальная политика в Болгарии (до 2008 г. больные с муковисцидозом старше 18 лет не получали тобрамицин).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Справедова Т.* Pseudomonas aeruginosa — феномен на бактериална резистентност. Съвременна медицина 2007; 2: 25–40.
2. *Ratjen F., Döring G.* Cystic fibrosis (seminar). Lancet 2003; 361: 681–689.
3. *Henry R.L., Mellis C.M., Petrovic L.* Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1992; 12: 158–161.
4. *Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340: 23–30.
5. *Cantón R., Cobos N., de Gracia J. et al.* Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 9: 690–703.
6. CLSI (2007). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne P. A. www.microbiolab-bg.com/CLSI.pdf
7. *Morosini M.I., García-Castillo M., Loza E. et al.* Breakpoints for predicting Pseudomonas aeruginosa susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. J Clin Microbiol 2005; 43: 9: 4480–4485.
8. Cystic Fibrosis Foundation. 1994. Microbiology and infectious disease in cystic fibrosis. Consensus Conference: Concepts in Care. Vol. 5, section 1. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation. www.cysticfibrosis.org.uk/
9. *Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest 2002; 122: 219–226.
10. *Pitt T.L., Sparrow M., Stefanidou M.* Survey of resistance of Pseudomonas aeruginosa from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тобрамицин показал *in vitro* высокую активность в отношении респираторных штаммов *P. Aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом. Антибактериальная активность тобрамицина зависела от морфотипа штамма и предшествующего лечения с применением тобрамицина. Не установлено связи между возрастом пациентов и чувствительностью выделенных штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам. При определении показаний к применению тобрамицина у больных с муковисцидозом «среднечувствительные или резистентные к тобрамицину по критериям CLSI» штаммы *P. aeruginosa* следует переоценить, исходя из критериев, предложенных MENSURA Groupe. Стандарты CLSI для определения антибактериальной чувствительности применимы только для внутривенно вводимого тобрамицина, применяемого при лечении нетяжелых инфекционных обострений у пациентов с муковисцидозом.

- Thorax 2003; 58: 9: 794–796.
11. *Govan J.R., Deretic V.* Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia. Microbiol Rev 1996; 60: 3: 539–574.
12. *Mah T.F., Pitts B., Pellock B. et al.* A genetic basis for Pseudomonas aeruginosa biofilm antimicrobial resistance. Nature 2003; 426: 6964: 306–310.
13. *Zhang L., Mah T.F.* Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics. J Bacteriol 2008; 190: 13: 4447–4452.
14. *Ciofu O., Fussing V., Bagge N. et al.* Characterization of pared mucoid/non-mucoid Pseudomonas aeruginosa isolates from Danish cystic fibrosis patients: antibiotic resistance, β -lactamase activity and ribotyping. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 3: 391–396.
15. *Shawar R.M., MacLeod D.L., Garber R.L. et al.* Activities of tobramycin and six other antibiotics against Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 12: 2877–2880.
16. *Schülin T.* In vitro activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against Pseudomonas aeruginosa isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 2: 403–406.
17. *Burns J.L., Van Dalen J.M., Shawar R.M. et al.* Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1999; 179: 5: 1190–1196.
18. *Hoffman L.R., D'Argenio D.A., MacCoss M.J. et al.* Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. Nature 2005; 436: 7054: 1171–1175.

Поступила 06.04.14

Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность

Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, О.А. Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Neonatal vaccination under present-day conditions: Relevance and safety

N.V. Bashmakova, A.M. Litvinova, O.A. Kuznetsova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Приводится обзор литературы последних лет по проблеме вакцинации против вирусного гепатита В в первые сутки жизни и против туберкулеза на 3–7-й день жизни всех новорожденных, не имеющих противопоказаний. Остро встает вопрос организации эффективной вакцинации для учреждений родовспоможения, где концентрируются пациенты группы высокого перинатального риска. Кроме того, меняется иммунобиологическая реактивность организма детей под действием внешних и внутренних неблагоприятных факторов — это не может не влиять на течение вакцинального процесса. Очевидно, тактика проведения иммунопрофилактики у детей с отклонениями в состоянии здоровья должна быть индивидуализирована и включать мероприятия, направленные на повышение эффективности вакцинации и исключение возможных осложнений.

Ключевые слова: новорожденные, вакцинация, туберкулез, гепатит В, БЦЖ, иммунная система.

The paper reviews the recent literature on vaccination against hepatitis B virus in the first 24 hours and on that against tuberculosis on 3–7 days of life in all newborns, if not contraindicated. The question arises acutely as to how to organize effective vaccination in obstetric care facilities that concentrate high perinatal risk patients. Moreover, unfavorable external and internal factors change babies' immunobiological responsiveness — this cannot fail to affect the course of a vaccination process. Obviously, the tactics of immunoprophylaxis in children with health problems should be individualized and include efforts to enhance the efficiency of vaccination and prevent possible complications.

Key words: newborns, vaccination, tuberculosis, hepatitis B, BCG, immune system.

Иммунопрофилактика занимает ведущее место в борьбе с инфекционной патологией. Средняя продолжительность жизни в развитых странах в XX веке увеличилась на 30 лет, в том числе на 5 лет за счет антибиотиков и безопасного водоснабжения. Важную роль сыграло доказательство возможности одновременного введения практически любого числа вакцинных антигенов, а также тот факт, что сокращение списка противопоказаний не сопровождалось увеличением частоты прививочных осложнений [1]. Календарь профилактических прививок, принятый в конкретной стране, отражает прежде всего эпидемиологическую ситуацию, которая диктует необходимость создания вакцин собственного производства [2].

Создание рациональной схемы вакцинопрофилактики для России, как для любой страны, должно учитывать ряд обстоятельств (заболеваемость, соци-

альные условия, обеспечение вакцинами и др.). Все эти слагаемые постоянно меняются, поэтому календарь профилактических прививок в любой стране подлежит пересмотру каждые 3–5 лет [2].

Для снижения остроты проблемы туберкулеза в условиях обострения эпидемиологической ситуации, наступившей в начале 90-х годов XX столетия, международные органы здравоохранения определили одним из главнейших компонентов программы борьбы с туберкулезом иммунизацию как метод, повышающий устойчивость здорового человека к туберкулезной инфекции. Вакцинация БЦЖ завоевала признание во многих странах: она обязательна в 64 странах мира, официально рекомендована в 118. Ревакцинацию БЦЖ проводят 59 стран. Данная прививка проведена уже у более 2 млрд человек всех возрастов и остается основной формой профилактики туберкулеза в большинстве стран, предупреждая развитие тяжелых форм заболевания, связанных с гематогенным распространением микобактерий. Иммунизация БЦЖ снижает смертность от туберкулеза у детей на 75–80%.

По рекомендациям ВОЗ, вакцинацию осуществляют в первые дни жизни ребенка. В государствах, где заболеваемость туберкулезом невелика (США, Канада, Бельгия, Дания, Италия, Испания и др.) и состав-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:93–98

Адрес для корреспонденции: Башмакова Надежда Васильевна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, директор Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Литвинова Алла Михайловна — к.м.н., в.н.с. отдела по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи того же учреждения

Кузнецова Ольга Алексеевна — врач-эпидемиолог того же учреждения
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

ляет около 10,0 на 100 000 населения, вакцинируют только лиц, входящих в группу риска, в том числе живущих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, и выходцев из стран, где много случаев заболевания туберкулезом. ВОЗ считает обоснованным широкий охват прививками вакциной БЦЖ детей раннего возраста, прежде всего в эпидемиологически неблагоприятных странах [3, 4].

По уровню оценочной заболеваемости РФ является 74-й из 212 стран мира, входя в группу стран со средним уровнем показателя. В России после роста показателя до 90,7 на 100 000 населения в 2000 г., когда число впервые выявленных больных достигло 130 657, с последующей стабилизацией на уровне 83–85 на 100 000 населения, начиная с 2009 г. заболеваемость стала существенно снижаться. Ее показатель достиг в 2011 г. наименьшей за последние 15 лет величины — 73,0, что ниже уровня 1997 г. (73,9) [5].

Уровень заболеваемости туберкулезом в Свердловской области за 20 лет увеличился в 3,7 раза и составил (на 100 000 человек): в 2011 г. 110,3, в 2012 г. 100,2, в 2013 г. 94,7. В 1990 г. уровень заболеваемости туберкулезом в регионе составлял 29,3 на 100 000 человек.

Первичная вакцинация против туберкулеза в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации в стране показана в раннем детском возрасте в условиях родовспомогательного учреждения, что связано как с введением вакцины и развитием иммунного ответа до вероятного инфицирования ребенка, так и с возможностью избежать поствакцинальных осложнений, обусловленных общесоматической патологией. Вероятность заболевания среди не привитых вакциной БЦЖ детей раннего возраста из контакта с больным туберкулезом составляет 85,7%, при этом из контакта с неустановленным бактериовыделением — 50% [4].

При вакцинации БЦЖ развивается клеточный иммунный ответ, в значительной степени обусловленный активностью макрофагов. При введении вакцины БЦЖ бактерии распространяются из места инокуляции по лимфатическим сосудам в местные лимфатические узлы, при этом формируется такой же иммунный ответ, как и после естественной первичной инфекции вирулентным возбудителем. Механизм защиты, формирующийся при введении туберкулезной вакцины, заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции, опосредованном иммунологической памятью Т-лимфоцитов, которая индуцирована первичной инфекцией БЦЖ, как показывают экспериментальные исследования. Защитный иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через 6 нед после вакцинации. Вакцинация БЦЖ не уменьшает риска заражения микобактериями туберкулеза, но предупреждает развитие наиболее опасных клинических форм болезни (милиарный туберкулез,

туберкулезный менингит), связанных с гематогенным распространением бактерий. По данным ВОЗ, защитная эффективность БЦЖ против возникновения первичного туберкулезного комплекса и лимфаденита составляет 32%, против туберкулеза костей — 39%, а против таких форм, как туберкулезный менингит и диссеминированный туберкулез, — 52 и 80% соответственно. При этом следует учитывать большую роль дозы заражения. Попадание в организм значительного количества вирулентных микобактерий способно преодолеть достаточно напряженный иммунитет, созданный вакцинацией, а попадание небольшого количества — активировать его [6].

В Российской Федерации разрешена к применению БЦЖ-вакцина для внутрикожного введения и БЦЖ-М для шадящей первичной иммунизации. Противотуберкулезная вакцина — препарат из живых аттенуированных бактерий BCG, поэтому полностью избежать поствакцинальных осложнений не удастся. По данным республиканского Центра мониторинга осложнений от противотуберкулезной вакцины за 2011 г. на 50 территориях России был привит 1 749 641 ребенок 0–14 лет. Показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 (0,021%) на 100 000 привитых. Большую группу составили дети с осложнениями после вакцинации — 30,7 (0,031%), а после ревакцинации — 10,9 (0,011%).

Отмечено, что причинами развития осложнений вакцинного процесса могут быть особая реактивность организма детей на введенную вакцину, погрешность в технике проведения вакцинации, неправильный отбор детей на вакцинацию, присоединение неспецифической инфекции в период формирования противотуберкулезного иммунитета, а также состояние иммунной системы ребенка, в том числе наличие иммунодефицита [7, 8].

Одной из причин сложившейся ситуации является изменение в последние годы иммунобиологической реактивности организма детей под влиянием внешних и внутренних неблагоприятных факторов, увеличение груза генетических факторов, ухудшение состояния здоровья с увеличением числа детей со сниженной противоинойфекционной защитой [9]. Серьезной проблемой являются участвовавшие соматические и гинекологические заболевания у женщин, патология беременности и родов [6]. Инфекционно-воспалительные заболевания матери приводят к нарушению иммунологической реактивности их новорожденных детей. Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: во-первых, инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистентной инфекции во время беременности; во-вторых, большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклини-

ческой форме; в-третьих, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной. Среди заболеваний, приводящих к инфицированию плода и новорожденного, наибольшего внимания заслуживают урогенитальные инфекции и хронические неспецифические заболевания легких. К факторам риска относят наличие очагов хронической инфекции в организме женщины и их обострение во время беременности. Обнаружено, что иммунная депрессия у новорожденных при внутриутробной инфекции сохраняется в течение 6 мес и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии.

Существует тесная взаимосвязь состояния основных показателей гуморального и клеточного иммунитета плодов к моменту родов, детей в раннем неонатальном периоде и материнского организма независимо от срока гестации и наличия факторов риска внутриутробного инфицирования. Как показано многочисленными исследованиями, внутриутробное инфицирование далеко не всегда приводит к реализации инфекционного процесса у плода. В то же время иммунологическая толерантность к возбудителю может обусловить длительную персистенцию и развитие медленной инфекции [10]. Это не может не влиять на течение вакцинального процесса и формирование адаптивного противотуберкулезного иммунитета. Как следствие — низкая эффективность иммунизации, не обеспечивающая гарантированную защиту от туберкулезной инфекции, резервуаром которой является взрослое население [11].

Состояние иммунной системы (клеточного и гуморального звеньев) доношенных новорожденных с антенатальным инфицированием характеризуется слабостью первичного иммунного ответа, что служит предпосылкой развития патологических состояний, связанных с вторичным инфицированием. Установлено, что у здоровых доношенных новорожденных детей в пуповинной крови имеется особое, отличное от взрослых, биологически целесообразное состояние клеточных и гуморальных факторов иммунологического реагирования. Известно, что антитела класса IgG, способные активировать связывание компонента по классическому пути, обладают свойством проникать через маточно-плацентарный барьер во внутриутробном периоде, благодаря малой молекулярной массе и наличию рецепторов к IgG на трофобласте. Известно, что IgM эффективно агглютинируют антигены; синтезируются на ранних стадиях иммунного ответа, образуя первую линию обороны. Они запускают связывание компонента по классическому пути, но в силу своей высокой молекулярной массы не проникают через плаценту во внутриутробном периоде. Концентрация IgM в сыворотке крови у новорожденных обычно в 8–10 раз ниже, чем концентрация IgG. Период полураспада молекулы IgG

в 4 раза продолжительнее, чем у молекулы IgM. Собственные антитела плода синтезируются независимо от определенной антигенной стимуляции и являются полиреактивными IgM. Их продуцируют главным образом B1-лимфоциты, составляющие основную часть В-клеточного пула плода и новорожденного и, возможно, играющие основную роль в развитии и функционировании В-системы. После стимуляции определенными фрагментами бактериальной ДНК естественные киллерные клетки и Т-лимфоциты вырабатывают γ -интерферон, способствующий продукции В-лимфоцитами интерлейкина (ИЛ-6) и последующей выработке IgM. Известно, что, помимо ИЛ-6 для последовательных этапов активации, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов необходимы такие цитокины, как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5. Таким образом, в физиологических условиях иммунная система отвечает на стимуляцию определенными фрагментами бактериальной ДНК координированной активацией целого набора гуморальных и клеточных реакций [10, 12–15].

В клинической практике повышенное содержание IgM в пуповинной крови принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода. IgM появляются у плода при сроке 8–10 нед гестации, тогда как IgG начинают синтезироваться несколько позже. IgA обнаруживаются только после 30 нед гестации. В сыворотке доношенного новорожденного уровень IgM колеблется от 6 до 10% от уровня у взрослого, содержание IgG соответствует таковому у взрослых за счет материнских антител. IgA синтезируется в незначительном количестве или совсем отсутствует.

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных с внутриутробным инфицированием в одних работах выявлено достоверное повышение уровня IgM и IgA, содержание IgG оставалось в пределах нормы. В другом исследовании установлено достоверное увеличение содержания IgM, IgA, IgG, причем внутриутробная инфекция вызывала повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM при этом достигал значений у взрослого [10].

Значительное увеличение содержания иммуноглобулинов в крови у новорожденного может быть маркером хронической инфекции в пренатальный период и повторной — в постнатальный. Кроме увеличения содержания IgM, IgA, отмечается также повышение уровня ИЛ-6. Увеличение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка специфических антител класса IgM выше 20 мг/дл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования [10, 12, 14, 15]. Данные изменения свидетельствуют о высокой антигенной нагрузке на иммунную систему ребенка с перинатальной патологией, а введение дополни-

тельной нагрузки при вакцинации БЦЖ может усугубить иммунные нарушения и способствовать развитию БЦЖ-осложнений [16].

Иммунодепрессия у новорожденных при внутриутробном инфицировании сохраняется в течение 6 мес и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии [9]. Наличие иммунодефицитов при введении живых микобактерий туберкулеза, содержащихся в БЦЖ, предполагает повышенный риск как местного, так и диссеминированного инфицирования. В этом случае первичные и вторичные иммунодефициты способствуют не защите, а развитию инфекционного процесса — туберкулеза — у восприимчивых лиц.

Конечно, в сложившихся эпидемиологических условиях по туберкулезу речь о полной отмене вакцинации БЦЖ не идет, однако следует изучить возможность переноса вакцинации БЦЖ на конец первого года жизни в более благополучных регионах и (или) группах населения. Обоснованием является то, что отсрочка с вакцинацией позволит в течение первого года жизни ребенка выявить первичный иммунодефицит по клиническим проявлениям и отменить прививку; за этот период произойдет, по крайней мере, у части детей с «поздним иммунологическим стартом», созревание иммунных механизмов, что предотвратит развитие осложнений [17, 18].

Ближайшая прививка, которая соседствует с вакцинацией против туберкулеза, — это первая вакцинация против вирусного гепатита В (интервал 3–7 дней). Вследствие повсеместной распространенности и высокой заболеваемости вирусные гепатиты представляют серьезную медико-социальную проблему для мирового здравоохранения. По экспертным оценкам, насчитывается до 400 млн носителей вируса гепатита В (HBV) и до 300 млн носителей вируса гепатита С (HCV). В России соответственно — 5 млн и 2 млн носителей, из которых до 97,8% составляют лица в возрасте 19–39 лет. Вирусные гепатиты являются также большой проблемой педиатрии в связи с высокой инфицированностью детей [11].

Гепатит В — тяжелая инфекционная болезнь печени, вызываемая гепаднавирусом. Вирус легко передается через кровь и может быть обнаружен в слюне, поте, слезах и других выделениях организма. Течение гепатита В бывает острым, затяжным или хроническим; нередко с проявлением желтухи; может привести к циррозу и раку печени. Вирус может выявляться и у здоровых носителей. Чаще всего гепатит В протекает в тяжелых формах (реже в среднетяжелых), при этом возможно развитие массивного некроза печени в виде печеночной комы, с летальным исходом, особенно у детей первого года жизни.

При гепатите В основной способ, позволяющий снизить распространение инфекции, — иммунопро-

филактика, которая осуществляется с помощью гипериммунного специфического иммуноглобулина и вакцинных препаратов. С 1996 г. в отдельных регионах (прежде всего в Свердловской области) началась реализация иной стратегии вакцинопрофилактики вирусного гепатита В. Наряду с лицами, составляющими группы риска, иммунизации подлежали все новорожденные дети и подростки 13–14 лет. Такая стратегия вакцинопрофилактики вирусного гепатита В стала общепризнанной [6, 11]. Следующим этапом иммунопрофилактики гепатита В в России стал переход от вакцинации детей групп высокого риска к вакцинации всех новорожденных и детей первого года жизни, а также подростков в возрасте 13 лет [11].

Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, в том числе и в России, установили высокую иммуногенность вакцин против гепатита В. Частота образования поствакцинальных антител может достигать 97% и выше. Наличие поствакцинальных антител к HBsAg (анти-HBs) в концентрации 10 мМЕ/мл и выше обеспечивает надежную защиту от гепатита В. Наряду с высокой иммунологической эффективностью важная характеристика вакцин против гепатита В — их безопасность. Эти вакцины считают одними из самых безопасных [6].

Стратегия вакцинации новорожденных против гепатита В предусматривает проведение первой вакцинации в первые сутки, независимо от инфицированности матери HBsAg. Первая доза вакцины вводится ребенку в виде моновакцины в родильном доме. Проведение вакцинации в 1-е сутки жизни обусловлено попыткой предотвратить развитие перинатального гепатита в случае инфицирования ребенка от матери во время родов или беременности. Дальнейшая стратегия вакцинации новорожденных против гепатита В различна в зависимости от наличия или отсутствия HBsAg-инфицированности матери и проводится по двум различным схемам. Стандартная схема: 3 введения вакцины — 0, 1, 6 мес. При этой схеме удается получить максимальные частоту и уровень поствакцинальных антител. Быстрая схема: 4 введения вакцины — 0, 1, 2, 6 (12) мес. В этом случае происходит быстрая выработка поствакцинальных антител. Быструю схему применяют при вакцинации лиц из групп риска заражения гепатитом В.

Недостаточное выявление гепатита В у беременных приводит к тому, что их дети прививаются по схеме, предназначенной для здоровых, и выработка вакцинальных антител происходит позднее, чем может развиваться перинатальный гепатит. Так, у 50% новорожденных, рожденных HBsAg-инфицированными матерями, HBsAg в сыворотке крови выявляется в первые 2 мес жизни, а у 78% детей — в первые 3 мес жизни [6]. Третья вакцинация выполняется в возрасте 2 мес, следует прибавить еще 2–3 нед на образование специфических антител. Следовательно, протектив-

ный уровень антител к HBsAg вырабатывается лишь к 3-месячному возрасту ребенка. К этому времени у 78% непривитых детей, рожденных от HBsAg-инфицированных матерей, в циркуляции уже имеется вирус гепатита В, что в некоторых случаях приводит к развитию перинатального гепатита [2]. Таким образом, даже у детей, привитых по существующей схеме, есть риск развития перинатального гепатита В до завершения курса вакцинации в связи с опозданием выработки протективного уровня антител.

Мнение о том, что совместная прививка против гепатита В и туберкулеза увеличивает число осложнений на вакцинацию БЦЖ, высказывается давно, но она была опровергнута как в России, так и за рубежом. Побочные эффекты при применении вакцины редки. К важнейшим проблемам относят взаимосвязь вакцинации с развитием у привитых желтухи новорожденных. Увеличение числа таких случаев послужило поводом заподозрить вакцинацию против гепатита в качестве одного из факторов. Проведенный анализ установил отсутствие взаимосвязи вакцина-

ции против гепатита В с возрастанием числа регистрируемых случаев желтухи у новорожденных [6].

Многoletний опыт вакцинопрофилактики в мире, в том числе в России, показал, что вакцинопрофилактика является ключевым звеном в системе мероприятий по ликвидации управляемых инфекций, предупреждению их возникновения и распространения. Благодаря формированию популяционного иммунитета против управляемых инфекций, обеспечивается защита от возникновения и распространения заболеваний у лиц, по каким-либо причинам не прошедших вакцинацию.

Вакцинопрофилактика в РФ является составной частью государственной политики в сфере охраны здоровья, обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Наряду со всем этим тактика проведения иммунопрофилактики новорожденных детей, особенно имеющих отклонения в состоянии здоровья, остается проблемой для учреждений родовспоможения и требует осмысления с точки зрения возможностей современной иммунологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Таточенко В.К.* Безопасность вакцинации: современные данные. *Педиатр фармакол* 2007; 4: 3: 73–79. (Tatochenko V.K. Vaccination safety: modern data. *Pediatr pharmacol* 2007; 4: 3: 73–79.)
2. *Учайкин В.Ф., Шамшиева О.В.* Руководство по клинической вакцинологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 592. (Uchaikin V.F., Shamshieva O.V. Manual of Clinical Vaccinology. Moscow: GEOTAR Media 2006; 592.)
3. *Аксенова А.А., Леви Д.Т., Закирова Н.Р.* Современные проблемы вакцинопрофилактики туберкулеза у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 1999; 1: 3–6. (Aksenova A.A., Levy D.T., Zakirova N.R. Modern problems of vaccine prevention of tuberculosis in children. *Ros Vestn perinatol i pediatr* 1999; 1: 3–6.)
4. *Корецкая Н.М.* Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ. *Сибирское медицинское обозрение* 2011; 1: 3–8. (Koretskaya N.M. Modern views on the BCG vaccination. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2011; 1: 3–8.)
5. *Туберкулез в Российской Федерации 2011 г.* Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М 2013; 280. (Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow 2013; 280.)
6. *Вакцины и вакцинация: национальное руководство.* Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 880. (Vaccines and vaccination: the national leadership. V.V. Zverev, B.F. Semenov, R.M. Haitov (Eds). Moscow: GEOTAR Media 2011; 880.)
7. *Камаева Н.Г., Чугаев Ю.П., Гринберг Л.М. и др.* Роль медицинских и социальных факторов в развитии костных осложнений при противотуберкулезной вакцинации. *Сибирское медицинское обозрение* 2011; 6: 62–64. (Kamaeva N.G., Chugaev J.P., Greenberg L.M. et al. The role of health and social factors in the development of bone complications in TB vaccination. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2011; 6: 62–64.)
8. *Краснопрошина Л.И., Севастьянова Т.А., Аксенова В.А. и др.* Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной. *Журн микробиол* 2013; 6: 50–55. (Krasnoproshina L.I., Sevastianova T.A., Aksenova V.A. et al. Role in the development of immunodeficiency complications of vaccination of children with BCG vaccine. *Zhurnal mikrobiol* 2013; 6: 50–55.)
9. *Санакоева Л.П.* Клинико-иммунологическая оценка БЦЖ-вакцинного процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2007; 42. (Sanakoeva L.P. Clinical and immunological evaluation of BCG vaccine process and the formation of anti-TB immunity (clinico-experimental study): Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Perm 2007; 42.)
10. *Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др.* Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных высокого риска по внутриутробному инфицированию. *Рос вестн перинатол и педиатр* 1999; 6: 10–16. (Sidorova I.S., Alyoshkin V.A., Afanasiev S.S. et al. Condition of the immune system in pregnant women and newborns at high risk of intrauterine infection. *Ros Vestn perinatol i pediatr* 1999; 6: 10–16.)
11. *Ботвиньева В.В., Галицкая М.Г., Родионова Т.В. и др.* Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В. *Педиатр фармакол* 2011; 8: 1: 6–10. (Botvineva V.V., Galician M.G., Rodionova T.V. et al. Modern organizational and methodological principles for vaccination of children against hepatitis B. *Pediatr pharmacol* 2011; 8: 1: 6–10.)
12. *Железникова Г.Ф.* Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию. *Журн инфектол* 2011; 3: 1: 6–13. (Zheleznikova G.F. The regulatory T-lymphocytes in the immune response to infection. *Zhurn infektol* 2011; 3: 1: 6–13.)
13. *Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П.* Современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе внутриутробного инфицирования плода. Сообщение 2. Значение недостаточности иммунологических механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе внутриутробного инфицирования плода. *Успехи современного естествознания* 2003; 11: 26–30. (Kolyachenko E.S.,

- Mikhailov A.V., Chesnokov N.P. Modern views on the etiology, risk factors, pathogenesis of intrauterine infection of the fetus. Message 2. Value failure of immunological defense mechanisms and factors of nonspecific resistance of the mother and fetus in the pathogenesis of intrauterine infection of the fetus. *Uspehi sovremenogo estestvoznania* 2003; 11: 26–30.)
14. *Kagina B.M., Abel B., Bowmaker M. et al.* Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine* 2009; 27: 40: 5488–5495.
 15. *Philbin V.J., Levy O.* Developmental biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development. *Pediat Res* 2009; 65: 5 Pt 2: 98R–105R.
 16. *Позднякова А.С.* Туберкулез у детей и подростков: особенности заболевания, новые технологии диагностики и специфической профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2011; 25. (*Pozdnjakova A.S.* Tuberculosis in children and adolescents: characteristics of the disease, new diagnostic technologies and specific prevention: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. Moscow 2011; 25.)
 17. *Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И. и др.* Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине. *Педиатр фармакол* 2007; 4: 1: 6–18. (*Baranov A.A., Gorelov A.V., Zadorozhnaja V.I. et al.* Combination vaccines in National Immunization Schedule for children in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine. *Pediatr pharmacol* 2007; 4: 1: 6–18.)
 18. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К.* Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья. *Педиатр фармакол* 2010; 7: 2: 6–24. (*Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al.* Scientific justification for the vaccination of children with disabilities in the state of health. *Pediatr pharmacol* 2010; 7: 2: 6–24.)

Поступила 10.09.14

Комментарии к статье Башмаковой Н.В., Литвиновой А.М., Кузнецовой О.А. «Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность»

Н.В. Скрипченко, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Comments on the paper “Neonatal vaccination under present-day conditions: Relevance and safety” by N.V. Bashmakova, A.M. Litvinova, O.A. Kuznetsova

N.V. Skripchenko, L.G. Goryacheva, N.V. Rogozina

Research Institute of Childhood Infections, Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg

Проблема вирусного гепатита В до настоящего времени остается актуальной в нашей стране. Вакцина против вирусного гепатита В применяется у новорожденных уже более 25 лет. Благодаря ее использованию в последние годы отмечается неуклонное снижение частоты острых форм заболевания с 43,8 на 100 000 населения в 1999 г. до 1,33 на 100 000 населения в 2013 г., но заболеваемость хроническими формами вирусного гепатита В остается высокой, в том числе и у женщин детородного возраста. Таким образом, риск инфицирования новорожденных сохраняется за счет реализации естественных путей передачи инфекции и в раннем постнатальном периоде.

В настоящее время в России накоплен большой опыт вакцинации от вирусного гепатита В, серьезных побочных явлений у новорожденных не описано ни в отечественной, ни в мировой литературе. По данным ВОЗ, вакцинация может проводиться и недоношенным детям. Противопоказанием к введению вакцины, помимо общих для всех вакцин (острые состояния), является лишь аллергия к пекарским дрожжам, не наблюдаемая у новорожденных. Мнения о связи вакцинации против гепатита В с развитием кровоточивости не подтвердились (геморрагическая болезнь развилась у детей, не получивших витамин К при рождении, а не в связи с вакцинацией против гепатита В). Сведения о том, что эта вакцина вызывает затяжную желтуху новорожденных также были опровергнуты соответствующими исследованиями.

По данным А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Бара-

новой, В.К. Таточенко, вакцинация от вирусного гепатита В в трехмесячном возрасте может привести к инфицированию до 17 000–20 000 новорожденных. Кроме того, в течение последних лет было убедительно доказано существование HBsAg-негативной формы хронического вирусного гепатита В, который характеризуется наличием вируса в организме при недетектируемом уровне HBsAg, а мы знаем, что в скрининг беременных входит только HBsAg. Следовательно, в сложившейся эпидемиологической ситуации оставлять новорожденных без прививки против гепатита В неприемлемо, поскольку даже небольшой процент неустановленного хронического вирусного гепатита В может привести к вертикальному заражению новорожденных.

В то же время необходимо отметить, что стратегия профилактики вирусного гепатита В у детей, рожденных от матерей с хроническим гепатитом с высоким уровнем виремии — ДНК вируса гепатита В (HBV) более 10^6 МЕ/мл, — путем только вакцинации недостаточно эффективна. Так, по данным исследования, проведенного в нашем институте под руководством Л.Г. Горячевой, было показано, что среди 35 детей, инфицированных в Санкт-Петербурге за последние 3 года, 21 (59,9%) ребенок был привит по схеме 0–1–2 без нарушений графика, начиная с периода новорожденности. Матерей с высокой концентрацией ДНК HBV следует информировать, что присоединение специфического иммуноглобулина к вакцинации может повысить эффективность профилактики вирусного гепатита В у новорожденных, т.е. такие дети нуждаются не только в активной, но и в пассивной профилактике заболевания. Также на основании рекомендаций Минздрава РФ по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В при высоком уровне виремии у беременных в III триместре безопасно использовать телбивудин (отнесенный FDA к категории В), который снижает риск внутриутробного и перинатального инфицирования вирусом гепатита В, если применяется в дополнение к пассивной и активной иммунизации.

Поступила 19.11.14

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:99

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Горячева Лариса Георгиевна — д.м.н., в.н.с., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени того же института
Рогозина Наталья Васильевна — к.м.н. старший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени того же института
197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

О противотуберкулезной вакцинации новорожденных в современных условиях: значение и проблемы

В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова

НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Neonatal vaccination against tuberculosis under present-day conditions: Significance and problems

V.A. Aksenova, T.A. Sevostyanova

Research Institute of Phthisiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
Moscow Research and Practical Tuberculosis Control Center

Представлены материалы по проблеме вакцинопрофилактики туберкулеза в России. Отражены результаты исследований российских ученых по разработке различных режимов введения БЦЖ. Установлена необходимость сохранения Национального календаря вакцинопрофилактики туберкулеза в современных условиях с учетом возраста ребенка и эпидемиологической ситуации в стране. Особый раздел посвящен проблеме возникновения осложнений, связанных с противотуберкулезной вакцинацией. На основании данных Федерального центра осложнений БЦЖ/БЦЖ-М представлены сведения о частоте и структуре осложнений, возникающих в России. Показано, что холодные абсцессы встречаются у привитых в родильном доме — в 3,3 раза реже, чем у привитых в поликлинике. Это явилось обоснованием изменения национального календаря с введением обязательной вакцинации новорожденных вакциной БЦЖ-М.

Ключевые слова: дети, туберкулез, гепатит В, вакцинация, БЦЖ.

The paper presents materials on vaccination against tuberculosis in Russia. It shows the results of studies conducted by Russian scientists to elaborate different BCG administration regimens. The authors have established the need to keep the National Immunization Schedule under present-day conditions according to the age of a child and the epidemiological situation in the country. A special section is devoted to the occurrence of complications caused by the vaccine after tuberculosis. Based on the Federal Center's data on complications due to BCG/BCG-M, the authors provide information on the incidence and pattern of complications occurring in Russia. Cold abscesses are shown to be 3,3 times less frequently in the babies vaccinated in maternity hospitals than in those vaccinated in polyclinics. This has been evidence that the national schedule should be changed, by incorporating a BCG-M vaccine into mandatory neonatal immunization.

Key words: children, tuberculosis, hepatitis B, vaccination, BCG.

Проблема вакцинопрофилактики туберкулеза, представленная в опубликованной в этом номере статье Н.А. Башмаковой и соавт., актуальна с момента применения вакцины БЦЖ в нашей стране и до настоящего времени требует широкого освещения в медицинском обществе. Несмотря на многолетний период (более 100 лет) использования вакцины БЦЖ в мире, до настоящего времени не найдено четкого решения когда, где и кому наиболее показана вакцинация [1–3]. Проведенные большие полевые испытания на территории страны и многолетний опыт позволяют нам делать заключения и рекомендации по использованию

вакцины против туберкулеза в нашей стране [4, 5].

С 1993 г. туберкулез признан ВОЗ глобальной проблемой, требующей самого пристального внимания. Несмотря на то что это заболевание относится к числу излечиваемых, ежегодно регистрируется примерно 8 млн новых случаев и 2 млн смертей от туберкулеза. Главные компоненты Всемирной программы борьбы с туберкулезом — выявление больных и иммунизация против туберкулеза [3]. БЦЖ завоевала признание во многих странах мира, включена в Расширенную программу иммунизации, предусмотрена календарями прививок в большинстве стран.

В России в настоящее время на фоне неблагоприятной общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в стране особенно остро стоит проблема борьбы с этой инфекцией у детей. Показатель заболеваемости в 90-х годах прошлого столетия составлял 7,5 на 100 000 детского населения, далее отмечался постепенный рост, и к 2002 г. показатель достиг уже 15,9 и стабильно остается на прежнем уровне — 16,4. В 2013 г. заболели 3298 детей в возрасте до 14 лет. Среди детей до года

© В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1: 100–103

Адрес для корреспонденции: Аксенова Валентина Александровна — д.м.н., проф., руководитель детско-подросткового отдела НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный детский фтизиатр Минздрава РФ
Севостьянова Татьяна Александровна — к.м.н., зав. детским консультативно-диагностическим отделением Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, главный детский фтизиатр Москвы

заболеваемость (на 100 000 детей соответствующих возрастных групп) составляет 7,21, в возрасте 1–2 года — 15,51, в возрасте 3–6 лет — 22,5. В структуре детской смертности от туберкулеза преобладает смертность детей в возрасте до 3 лет, как правило (в 80%), не привитых вакциной БЦЖ (причем у детей до года показатель смертности максимально высок — 0,7 на 100 000; см. рисунок).

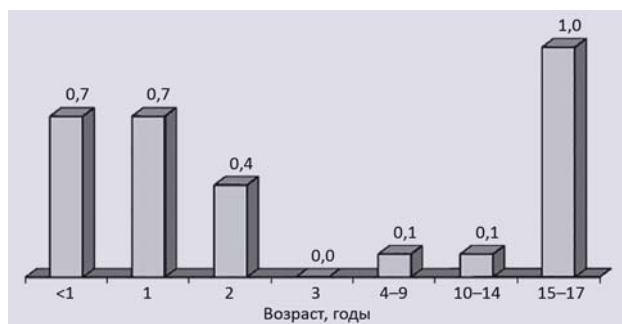


Рисунок. Смертность от туберкулеза среди детей и подростков (на 100 000 детского населения).

Дети наиболее уязвимы в отношении туберкулеза. Мероприятия по борьбе с этой инфекцией в стране направлены на то, чтобы в максимально ранние сроки привить ребенка вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. Доказано, что введение вакцины обеспечивает защиту от наиболее опасных клинических форм туберкулеза (в частности, от милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита), что служит безусловным подтверждением необходимости вакцинации детей в раннем возрасте [4, 5]. Иммуитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется приблизительно через 6 нед после иммунизации. Механизм защиты заключается в ограничении гематогенного распространения возбудителя туберкулеза, в снижении риска развития заболевания и реактивации процесса. Действенность вакцинации подтверждается тем, что заболеваемость туберкулезным менингитом детей за последние 30 лет снизилась многократно: в 1976 г. зарегистрировано 83 случая, а в 2013 г. на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации в целом в стране при условии сохранения качественной вакцинации (охват все эти годы составлял более 90%) — 13 случаев.

Не вызывает сомнений целесообразность вакцинации БЦЖ детей раннего возраста в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу [1, 3]. Следует отметить, что в странах с невысокой заболеваемостью туберкулезом от массовой вакцинации БЦЖ отказываются по двум причинам. С одной стороны, вакцинация живой вакциной неизбежно приводит к возникновению осложнений, с другой — поствакцинальная гиперчувствительность замедленного типа к туберкулину значительно снижает ценность туберкулиновых кожных тестов для диагностики туберкулеза [5].

Таким образом, вакцинопрофилактика туберкулеза в современных условиях является актуальной и, несом-

ненно, наиболее оправдана для детского населения.

Авторы комментируемой статьи предлагают перенести сроки вакцинации на более поздний период (к году жизни), может это и оправдано для стран с низким уровнем заболеваемости туберкулезом, но как это осуществить в нашей стране, где инфицированность микобактериями туберкулеза достигает 90% населения, а заболеваемость в «очагах» — более 600 на 100 000 контактов? Где гарантия, что ребенок после выписки из родильного учреждения не будет иметь контакт с больным туберкулезом до момента развития у него поствакцинального иммунитета. Общеизвестно, что в более старшем возрасте ребенок заболевает ограниченной формой туберкулеза благодаря созданному иммунитету. Поэтому разрешите не согласиться с данным заключением авторов! Тем более что по рекомендации ВОЗ вакцинацию осуществляют в первые дни рождения ребенка [1].

Действительно, несмотря на очевидную в современных условиях оправданность вакцинопрофилактики туберкулеза у детей, пристального внимания требует проблема вероятности возникновения поствакцинальных осложнений. О реактогенности вакцин БЦЖ принято судить по числу гнойных лимфаденитов, регистрируемых после ее применения. Отечественные требования к российскому субштамму БЦЖ регламентируют частоту любых лимфаденитов (не только гнойных) менее 0,06%. Фактически этот показатель еще ниже — 0,03–0,04%.

В нашей стране частота регистрируемых осложнений значительно ниже, чем во многих странах, что связано, с одной стороны, с хорошим качеством вакцины, которая приготовлена из субштамма со средней реактогенностью, но с иммуногенностью на уровне сильных штаммов; с другой стороны, на показатель частоты поствакцинальных осложнений оказывают значительное влияние недостатки в диагностике и мониторинге поствакцинальных осложнений [5].

С 1995 г. сведения о всех осложнениях прививки против туберкулеза анализируются в Республиканском центре осложнений при НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. К настоящему времени имеются сведения о 4741 осложнении, возникшем на территории России. Показатель частоты поствакцинальных осложнений к 2011 г. составил 21,1 на 100 000 привитых (0,021%). Большую группу составили дети с осложнениями после вакцинации — 30,7 (0,031%) и почти в 3 раза меньшую, дети после ревакцинации — 10,9 (0,011%). Все осложнения в основном носили местный характер.

Осложнения диагностируются у детей в различные сроки от момента введения туберкулезной вакцины. В первые 6 мес после прививки выявляется 68,7% осложнений, в сроки от 6 до 12 мес — 11,6%, через год и позже после прививки — 19,7%. Нам не удалось выявить существенного влияния числа жизнеспособных

клеток в прививочной дозе и показателя дисперсности препарата на вид и степень развития нежелательных реакций и осложнений после вакцинации у детей. В то же время риск возникновения осложнений снижался в два раза при использовании вакцины БЦЖ-М по сравнению с вакциной БЦЖ.

Как отмечают авторы комментируемой статьи, проблемой вакцинации является наличие неспецифической патологии в период формирования поствакцинального иммунитета. Нами также отмечено, что наибольшее число детей (42,3%) с поствакцинальными осложнениями имели патологию до прививки и в момент развития реакции на иммунизацию. Дети, которые не вакцинировались в родильном доме в связи с медицинскими противопоказаниями (недоношенность, перинатальная энцефалопатия, гнойно-септическая инфекция), а также дети с неспецифическими заболеваниями, перенесенными до прививки или в момент развития местной прививочной реакции (острые инфекционные заболевания, анемия, рахит, экссудативно-катаральный диатез и другие аллергические проявления, поражения ЦНС и т.д.), отнесены к группе риска развития осложнений после прививки против туберкулеза. Мы пришли к заключению, что таких детей необходимо вакцинировать препаратом для щадящей иммунизации — БЦЖ-М. Однако на практике 87,6% детей этой группы были привиты вакциной БЦЖ. Учитывая данные факты и высокую эффективность вакцинации при введении вакцин БЦЖ-М, в стране принято решение о переходе массовой вакцинации всех новорожденных на щадящую иммунизацию (приказ МЗ РФ № 125-Н).

Поствакцинальные осложнения у другой большой группы детей (37,8%) обусловлены нарушением техники внутрикожного введения вакцины, что может быть устранено при соблюдении требований, предъявляемых к медицинскому персоналу, проводящему прививку. Число этих осложнений значительно преобладало также в группе детей, вакцинированных в более поздний период после рождения в поликлинике. Известно, что холодные абсцессы, как правило, являются следствием нарушения техники внутрикожного введения вакцины. Осложнения в виде холодных абсцессов у детей, которых привили в поликлинике, по сравнению с вакцинированными в родильных домах встречаются в 3,3 раза чаще (63 и 19,1% соответственно).

Следующая проблема, которую поднимают Н.А. Башмакова и соавт., — это мнение о том, что совместная прививка против гепатита В и туберкулеза увеличивает число осложнений, связанных с вакцинацией БЦЖ. Действительно, одним из наиболее спорных вопросов во фтизиопедиатрии была совме-

стимость противотуберкулезной вакцины и вакцины против гепатита В. Сторонники более позднего проведения прививки против гепатита В связывают увеличение частоты осложнений, возникших после вакцинации БЦЖ новорожденных, с сочетанием ее с прививкой против гепатита В. Специально проведенное нами в России исследование в период внедрения сочетанной вакцинации на территории Ярославской области показало, что в группе новорожденных, привитых против гепатита В и БЦЖ, частота осложнений, размеры реакций Манту и вакцинального рубчика не отличались от таковых в группе детей, привитых БЦЖ в периоде новорожденности и вакциной против гепатита В. Тем не менее у цитируемых авторов остаются утверждения о росте частоты осложнений вакцинации БЦЖ после введения в 2002 г. в календарь прививок против гепатита В всех новорожденных в родильном доме.

Для опровержения данного заключения с 2003 г. в России согласно приказу МЗ РФ № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» в противотуберкулезных учреждениях введена специальная группа диспансерного наблюдения детей с осложнениями после противотуберкулезных прививок (V группа учета), после чего установлено истинное количество детей с данной патологией в регионах РФ. Таким образом, доказано отсутствие роста числа осложнений в России, связанных с введением вакцинации против гепатита, так и с другими причинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, специфическая профилактика туберкулеза является основным методом защиты новорожденных от развития генерализованных и распространенных форм заболевания и приводит к снижению показателей детской смертности в России. Первичная вакцинация против туберкулеза в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации в стране показана в раннем детском возрасте в условиях родовспомогательного учреждения. Это связано как с необходимостью введения вакцины и развития иммунного ответа до вероятного инфицирования ребенка, так и с возможностью избежать поствакцинальных осложнений, связанных с общесоматической патологией. Поствакцинальные осложнения могут быть сокращены при адекватной оценке состояния здоровья прививаемого и соблюдением техники проведения прививки. Детей раннего возраста необходимо вакцинировать препаратом для щадящей иммунизации — БЦЖ-М.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Document WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, WorldHealth Organization 2012.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control 2013.
3. World Health Organization. BCG (Tuberculosis). www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/ Date last accessed: June 7, 2013. Date last updated: June 28, 2012.
4. Аксенова В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М 1993; 48. (Aksenova V.A. Specific prevention of tuberculosis in children and adolescents and methods of its improvement: Avtoref. dis. ... d-ra med. Nauk. Moscow 1993; 48.)
5. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 880. (Vaccines and vaccination: the national leadership. V.V. Zverev, B.F. Semenov, R.M. Haitov (Eds). Moscow: GEOTAR Media, 2011; 880.)

Поступила 28.11.14

Научное обоснование профилактики и коррекции дефицита фтора у детей грудного и раннего возраста

Л.В. Крылова, Н.Е. Санникова, Т.В. Бородулина, Л.В. Левчук, Е.Ю. Тиунова, Н.В. Сюзева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Scientific rationale for the prevention and correction of fluoride deficiency in babies and young children

L.V. Krylova, N.E. Sannikova, T.V. Borodulina, L.V. Levchuk, E.Yu. Tiunova, N.V. Syuzeva

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

Отражены результаты исследования уровня обеспеченности фтором во взаимосвязи с эссенциальными макро- и микроэлементами у детей грудного и раннего возраста в зависимости от вида вскармливания. Определено содержание фтора и кальция в биологических жидкостях (грудное молоко, моча) у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и в диаде кормящая мать—ребенок. По уровню экскреции фтора и кальция в моче и фтора в грудном молоке доказана необходимость разработки медико-социальных мероприятий по профилактике фтордефицитных состояний у детей грудного и раннего возраста.

Ключевые слова: дети грудного и раннего возраста, кормящие матери, фтор, кальций, дефицитные состояния.

The article presents the results of studying the level of fluoride intake in relation to essential macro- and microelements in babies and young children, depending on the type of feeding. The content of fluoride and calcium in biological fluids (breast milk, urine) was determined in children aged one month to three years and in the nursing mother-child dyad. The excretion of fluoride and calcium in the urine and that of fluoride in breast milk necessitate the development of sociomedical interventions to prevent fluoride deficiency states in babies and young children.

Key words: babies and young children, nursing mothers, fluoride, calcium, deficiency states.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению взаимосвязи питания и здоровья человека. Отрицательная роль несбалансированного питания может быть сопоставима по своей значимости с ролью неблагоприятных для здоровья генетических факторов [1]. Растущий организм ребенка быстро реагирует на недостаток нутриентов изменением важнейших функций по обеспечению гомеостаза и нарушением физического и психического развития [2].

Данные последних лет свидетельствуют о неудовлетворительной обеспеченности детей и женщин репродуктивного возраста витаминами, макро- и микроэлементами (кальций, фтор, йод и др.). Исходные дефициты питания у женщин (у 40–77% беремен-

ных женщин) влекут за собой неадекватность пищевого обеспечения и депонирования во время беременности, что в дальнейшем обуславливает низкую биологическую ценность грудного вскармливания, приводящую к снижению потребления младенцами из грудного молока большинства нутриентов. Недостаточное поступление микроэлементов негативно влияет на организм ребенка начиная с внутриутробного периода развития [3–5].

По данным литературы, у 14–50% детей (в зависимости от региона России) встречается дефицит витаминов и минералов. Есть данные, что дефицит эссенциальных микроэлементов усугубляет течение различных заболеваний, в том числе алиментарно-зависимых состояний (рахит, анемия, гипотрофия, фтор- и йоддефицитные состояния) [6–8]. Низкий уровень здоровья детей грудного и раннего возраста сопровождается увеличением частоты снижения минеральной плотности кости и наличием кариеса зубов. Известно, что в снижении минеральной плотности кости и развитии кариеса зубов у детей старшего возраста одно из ведущих мест занимает дефицит кальция и фтора в организме [4, 9–11].

В литературе имеются многочисленные данные по исследованию особенностей обмена кальция, фосфора и витамина D и их взаимосвязи. Однако почти

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:104–107

Адрес для корреспонденции: Крылова Лидия Валерьевна — к.м.н., асс. каф. факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней Уральского государственного медицинского университета

Санникова Наталья Евгеньевна — д.м.н., проф., зав. указанной каф.

Бородулина Татьяна Викторовна — д.м.н., доц. указанной каф.

Левчук Лариса Васильевна — к.м.н., доц. указанной каф.

Тиунова Елена Юрьевна — к.м.н., доц. указанной каф.

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Сюзева Наталья Владимировна — зав. дневным стационаром Детской поликлиники №1 Детской городской больницы №15

620042 Екатеринбург, ул. Победы, д. 70В

нет работ по оценке обеспеченности детей фтором и его взаимодействия с другими макро- и микроэлементами. Практически отсутствуют работы по изучению фтордефицитных состояний (гипофтороз), влияния фтора на обменные процессы в организме детей и подростков с учетом формирования острых и хронических заболеваний. С этих позиций возникает необходимость уточнить механизмы, приводящие к развитию взаимозависимых нарушений фосфорно-кальциевого обмена и обмена фтора у детей в динамике роста.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведена работа по оценке уровня обеспеченности фтором организма детей грудного и раннего возраста. Обследованы 95 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет. По возрасту дети распределились следующим образом: до 1 года — 51 (53,7%) ребенок, в том числе 25 детей находились на естественном вскармливании и 26 детей — на искусственном вскармливании; от 1 года до 3 лет — 44 (46,3%) ребенка. Кроме того, обследованы 10 пар мать—дети.

Критериями включения детей в исследование явились: возраст детей от 1 мес до 3 лет; отсутствие острых и хронических заболеваний на момент обследования. Критерии исключения: дети с врожденным или транзиторным гипотиреозом, заболеваниями мочевыделительной системы, грубой органической патологией, в том числе с фетальным алкогольным синдромом; с массой тела при рождении менее 2500 г и длиной тела менее 47 см; дети-инвалиды.

При обследовании анализировались данные анамнеза с особенностями онтогенеза, характер вскармливания, питание беременной и кормящей матери с учетом использования питьевой воды для приготовления пищи. В обследование детей и матерей были включены неинвазивные методы оценки микронутриентного обеспечения по уровню экскреции фтора и кальция с мочой и содержанию фтора в грудном молоке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке особенностей антенатального периода установлено, что нормальное течение беременности наблюдалось лишь у 14,7% женщин. Наиболее часто у матерей встречались урогенитальные инфекции (26,3%), гестоз беременности (10,5%), анемия (8,4%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (5,3%). Это, по-видимому, способствовало задержке внутриутробного развития, функциональной незрелости и нарушению формирования депо микроэлементов у плода. Поражение костно-мышечной системы вне зависимости от вида вскармливания у обследованных нами детей было установлено в виде

синдрома остеомалиции в 15,8% случаях, синдрома остеонной гиперплазии — в 18,1%, остаточных явлений рахита — в 48,4%, позднего прорезывания молочных зубов — в 37,9%, потемнения зубной эмали — в 11,6%, кариеса — в 1,1%.

Параллельно изучали физическое развитие детей. Большинство детей, находившихся на грудном вскармливании, а также детей находившихся на искусственном вскармливании, но воспитывающихся в условиях семьи, имели уровень биологической зрелости, соответствующий паспортному возрасту (74,4 и 90% соответственно). Дети из Дома ребенка в подавляющем большинстве (93,8%) отставали в физическом развитии по уровню биологической зрелости, в основном за счет снижения длины тела и замедления сроков прорезывания зубов.

При оценке уровня обеспеченности фтором детей, получавших естественное вскармливание ($n=25$), выявлен низкий уровень фторурии — $0,27 \pm 0,018$ мг/л (при референсных значениях 0,5–0,7 мг/л [12]).

Экскреция фтора с мочой у женщин из диады мать—дети составила $0,72 \pm 0,02$ мг/л. Однако у четырех кормящих матерей уровень фторурии оказался низким ($0,19 \pm 0,01$ мг/л). Уровень фтора в грудном молоке кормящих женщин пары мать—дети составил $0,09 \pm 0,004$ мг/л. Содержание фтора в грудном молоке, по данным источников литературы, находится в пределах 0,005–0,1 мг/л [13]. При этом отмечалась прямая корреляционная связь между экскрецией фтора с грудным молоком и мочой у кормящих женщин ($r=+0,53$; $p<0,05$).

Дети из пары мать—дети ($n=10$) имели в большинстве случаев низкий уровень фторурии ($0,32 \pm 0,01$ мг/л), что свидетельствует о недостаточном обеспечении организма детей этим элементом. У 2 детей из диады экскреция фтора была повышена и составила $1,29 \pm 0,07$ мг/л, что коррелировало с высоким уровнем обеспеченности фтором организма их матерей ($p<0,05$).

У детей, находившихся на искусственном вскармливании, средний уровень фторурии также был ниже нормы и составил $0,40 \pm 0,01$ мг/л. Более высокие значения экскреции фтора с мочой, скорее всего, связаны с тем, что на первом году жизни эти дети получают максимально адаптированные молочные смеси, содержание макро- и микроэлементов в которых строго регламентировано.

Нами изучены особенности минерального обмена у 22 детей раннего возраста с целью выявления взаимосвязи содержания фтора и кальция. Средний уровень экскреции кальция у обследованных детей составил $3,09 \pm 0,18$ ммоль/л, что укладывается в пределы биохимического норматива (2,5–6,25 ммоль/л), а кальций/креатининовый коэффициент (рассчитываемый для объективизации уровня кальция в моче) составил $0,65 \pm 0,05$, указывая на достаточную обеспеченность

печенность кальцием детского организма. Уровень фторурии в данной группе детей не достигал нижнего референсного значения ($0,39 \pm 0,01$ мг/л).

Низкий уровень фторурии сопровождался нормальным, а в ряде случаев повышенным выведением кальция с мочой и сохраняющимися клиническими проявлениями фтор-кальциевого дефицита, отражая нарушение химического взаимодействия между данными элементами. Выявлено изменение соотношения между экскретируемыми фтором и кальцием — 1:12 по результатам нашего исследования при норме 1:3—1:6 [8]. Таким образом, установленный дисбаланс между фтором и кальцием влияет на уровень биологической зрелости и нарушения со стороны костно-мышечной системы.

Выявленный нами фтордефицит у большинства детей грудного и раннего возраста диктует необходимость разработки комплексных мероприятий по его профилактике. В настоящее время на фармацевтическом рынке нет лекарственных форм для массовой профилактики и коррекции нарушений обмена фтора у детей грудного и раннего возраста. Использование таблетированной формы натрия фторида вызывает определенную сложность в его назначении детям до 3 лет.

Как известно, основной источник фтора — питьевая вода и морепродукты. Согласно нормативу ВОЗ, содержание фтора в питьевой воде должно составлять 1–1,5 мг/л, чтобы обеспечить суточную потребность человека. Урало-Сибирский регион является эндемичным по дефициту фтора в питьевой воде [14]. По нашим данным, водопроводная вода Екатеринбурга содержит 0,1 мг/л фтора.

В связи с этим одним из решений вопроса профи-

лактики и коррекции фтордефицитных состояний на современном этапе может быть использование специальной детской воды, содержащей фтор, для приготовления основных блюд прикорма и разведения искусственных адаптированных смесей. Кроме наличия фтора, вода должна обеспечивать гарантированную химическую и микробиологическую безопасность, постоянный макро- и микроэлементный состав, соответствующий возрастным особенностям метаболизма.

Всем вышеуказанным целям удовлетворяет детская питьевая вода «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС»), приготовленная с использованием современной технологии обратного осмоса. Обратный осмос — прохождение воды через полупроницаемую мембрану из более концентрированного в менее концентрированный раствор в результате воздействия давления, превышающего разницу осмотических давлений обоих растворов. При этом мембрана пропускает воду, но не пропускает некоторые растворенные в ней вещества, а также большинство микроорганизмов. Затем вода подвергается кондиционированию и обеззараживанию, после чего приобретает оптимально сбалансированный минеральный состав, соответствующий потребностям детей грудного и раннего возраста (см. таблицу).

Таким образом, фтордефицит, обнаруженный при исследовании у большинства детей грудного и раннего возраста, требует дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей отдельных макро- и микроэлементов у данной когорты детей и разработки соответствующей медико-социальной профилактической программы, которая должна предупредить раннее нарушение минерализации костной ткани и зубной эмали и повысить уровень здоровья и развития детей.

Таблица. Содержание анионов и катионов в детской воде «ФрутоНяня»

Показатель	Содержание, мг/л
Кальций (Ca^{2+})	25,0–60,0
Магний (Mg^{2+})	5,0–35,0
Калий (K^{+})	2,0–20,0
Бикарбонаты (HCO_3^-)	30,0–300,0
Хлориды (Cl^-), не более	150,0
Сульфаты (SO_4^{2-}), не более	150,0
Фторид-ионы (F^{-})	0,6–1,0
Общая минерализация	200,0–500,0

ЛИТЕРАТУРА

1. Mutch D.M., Wahli W., Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. Review. The FASEB J 2005; 19: 1602–1612.
2. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков: Учебное пособие для врачей-педиатров. Под ред. В.П. Новиковой, В.В. Юрьева. СПб.: СпецЛит 2014; 143. (Methods of study of nutritional status in children and adolescents: a manual for pediatricians. V.P. Novikova, V.V. Yur'ev (Eds). Saint Petersburg: SpetsLit 2014; 143.)
3. Вахлова И.В. Клиническое значение дефицита микро-

- нутриентов для здоровья матери и ребенка в Уральском регионе. Принципы профилактики и коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург 2005; 45. (Vahlova I.V. The clinical significance of micronutrient deficiency for mother and child health in the Urals region. The principles of prevention and correction: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Yekaterinburg 2005; 45.)
4. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М: МЦФЭР 2004; 230. (Spirichev V.B. The vitamins, vitamin-like substances and minerals. Handbook. Moscow: MCFER 2004; 230.)
 5. Санникова Н.Е., Стенникова О.В., Левчук Л.В. Профилактика дефицитных по витаминам и минеральным веществам состояний у детей. Вopr соврем педиат 2012; 11: 1: 56–60. (Sannikova N.E., Stennikova O.V., Levchuk L.V. Prevention deficient in vitamins and minerals conditions in children. Vopr sovrem pediat 2012; 11: 1: 56–60.)
 6. Детское питание: руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009; 952. (Baby nutrition. Guidelines for Physicians. V.A. Tutel'yan, I.Ya. Kon` (Eds). Moscow: ООО Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2009; 952.)
 7. Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Малямова Л.Н. Инновации в питании как фактор снижения риска алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста. Вopr соврем педиат 2011; 4: 73–76. (Borodulina T.V., Sannikova N.E., Maljamova L.N. Innovations in nutrition as a factor in reducing the risk of nutrition-related diseases in infants. Vopr sovrem pediat 2011; 4: 73–76.)
 8. Крылова Л.В. Состояние здоровья и уровень обеспеченности фтором детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2012; 21. (Krylova L.V. Health status and level of security fluorine young children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Yekaterinburg, 2012; 21.)
 9. Казюкова Т.В., Котлуков В.К., Тулупова Е.В. и др. Взаимодействие кальция и других микронутриентов в формировании здоровой кости у детей. Педиатрия 2013; 5: 69–76. (Kazyukova T.V., Kotlukov V.K., Tulupova E.V. et al. The interaction of calcium and other micronutrients in the formation of healthy bone in children. Pediatrija 2013; 5: 69–76.)
 10. Романюк Ф.П., Алферов В.П., Колмо Е.А. и др. Рахит. Пособие для врачей. Санкт-Петербург 2002; 61. (Romanjuk F.P., Alferov V.P., Kolmo E.A. et al. Rickets. A Guide for Physicians. Saint Petersburg 2002; 61.)
 11. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 952. (Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and microelements. Moscow: GEOTAR-Media 2008; 952.)
 12. Tusl I. Direct determination of fluoride in human urine using fluoride electrode. Clin Chim Acta 1970; 27: 216–218.
 13. Педиатрия. Лекции по нутрициологии. Учебное пособие. Под ред. Е.И. Кондратьевой, Г.Н. Янкиной. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006; 256. (Pediatriy. Lectures on nutritiology. A Tutorial. E.I. Kondrat'eva, G.N. Yankina (Eds). Rostov: Fenix 2006; 256.)
 14. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органо-патология. М: Медицина 1991; 496. (Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A. et al. Microelementhoses of man: etiology, classification, organopathology. Moscow: Meditsina 1991; 496.)

Поступила 05.12.14

ХІІІ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №247 от 28 мая 2014 г.

21–23 октября 2014 г. в Москве (гостиничный комплекс «Космос») прошел ХІІІ Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», в котором приняли участие более 3500 делегатов из 70 регионов России, в том числе из 89 городов, стран ближнего (Украина, Белоруссия, Казахстан, Азербайджан, Молдова, Болгария, Словакия и др.) и дальнего (Великобритания, Китай, Италия, Ливан, Индия, Финляндия, Германия, США, Бельгия, Франция, Япония, Израиль и др.) зарубежья.

Среди делегатов 42% составили педиатры, 15% — хирурги, 43% — специалисты узкого профиля (30 специальностей). Из Москвы и Московской области было 48% представителей, из различных регионов России — 45% и из стран дальнего и ближнего зарубежья — 7% (всего 23 страны). Участники представляли 28 различных медицинских вузов и НИИ из регионов России, присутствовали более 500 студентов медицинских вузов Москвы и регионов.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Высокий научный уровень сателлитных конгрессов, конференций, симпозиумов, круглых столов, тематической выставки обеспечивают ведущие ученые — педиатры, детские хирурги, отоларингологи, стоматологи и другие специалисты с привлечением зарубежных ученых-специалистов в области детских болезней. Конгресс — школа для врачей общей практики, участковых педиатров, врачей стационаров и специалистов узкого профиля: гастроэнтерологов, пульмонологов, кардиологов, нефрологов, аллергологов, детских хирургов, урологов-андрологов, перинатологов, отоларингологов, стоматологов и многих других. На конгрессе много нового узнали и организаторы здравоохранения и коллеги, занимающиеся додипломным и последипломным образованием по специальности «Педиатрия» и «Детская хирургия».

Научная программа конгресса включала результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. Работала тематическая выставка, в которой приняли участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, рынках медицинской техники и детского питания.

Традиционно на торжественном открытии конгресса были вручены памятные знаки и именные премии за выдающийся вклад в развитие отечественной педиатрии (имени А.А. Киселя) и детской хирургии (имени С.Д. Терновского). Были проведены симпозиумы, школы и мастер-классы по следующим специальностям: педиатрия, детская кардиология, неонатология, нефрология, урология, аллергология, гастроэнтерология, пульмонология, инфекционные болезни, функциональная диагностика, детская хирургия и ортопедия. Проведено 35 симпозиумов; 12 круглых столов, 7 мастер-классов, прочитано 15 лекций профессоров.

В рамках конгресса проведены 13 сателлитных мероприятий, в том числе ХІ Российский конгресс по детской нефрологии, который был посвящен проблемам организации высококвалифицированной помощи детям с заболеваниями органов мочевой системы, современным алгоритмам диагностики и терапии, инновационным технологиям в области заместительной терапии и трансплантации почек.

В тринадцатый раз на конгрессе собрались специалисты в области детской хирургии, онкологии, травматологии-ортопедии, урологии-андрологии. На Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста» обсуждались актуальные проблемы и направления развития детской хирургии в Российской Федерации, были представлены новейшие отечественные научно-практические разработки с акцентом на внедрение мини инвазивных медицинских технологий. Проведено рабочее совещание главных специалистов регионов по детской хирургии, которое позволило разработать единые подходы к организации службы детских хирургов, донести решения Министерства здравоохранения РФ до непосредственных исполнителей, решить с главными специалистами принципиальные вопросы организации службы на местах и обсудить важные вопросы по повышению качества оказания медицинской помощи детям. Важным является практика проведения в рамках конгресса специализированных мероприятий по различным аспектам педиатрии и детской хирургии (видеоопераций). Итогом данных мероприятий является внедрение новых технологий диагностики и лечения более чем в 50 регионах РФ. Особенно это касается внедрения новых оперативных и миниинвазивных технологий. Именно на широкое внедрение миниинвазивных технологий, расширение практики дневных стационаров и снижение длительности госпитализации детей направлены основные мероприятия конгресса.

VI научно-практическая конференция «Актуальные проблемы ранней диагностики и лечения наследственных болезней у детей» была посвящена ранней диагностике и внедрению современных методов терапии генетических орфанных болезней у детей. V Всероссийская конференция «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы» была посвящена проблемам ранней диагностики дисплазии соединительной ткани, выявлению ее генетической гетерогенности и особенностям течения различных патологических процессов на ее фоне. На III Всероссийской научно-практической конференции по детской гастроэнтерологии и нутрициологии были рассмотрены сложные вопросы вскармливания детей, лечебного питания и терапии гастроэнтерологических заболеваний. На X Всероссийской научно-практической конференции «Стоматологическое здоровье ребенка» рассматривались организационные и научно-практические вопросы оказания высококвалифицированной помощи детям с патологией зубочелюстной области и были представлены педиатрические аспекты этой, несомненно, важной проблемы.

Впервые в рамках конгресса проведена Международная научно-практическая конференция «День туберозного склероза», на которой были представлены современные достижения детской неврологии и новые технологии в лечении пациентов с туберозным склерозом. Международная школа «Инновационные генетические технологии для врачей: применение в клинической практике», на которую были приглашены зарубежные профессора, была посвящена новейшим технологиям в медицинской генетике и возможности применения их в клинической практике детского врача.

В рамках конгресса впервые проведена Международная школа по детской урологии и андрологии «Современные методы диагностики и лечения детей с заболеваниями органов репродуктивной системы», на которой основное внимание было направлено на профилактику и раннюю диагностику заболеваний репродуктивной системы у подростков. Также впервые организована школа «Аллергические заболевания у детей», на которой освещались современные аспекты диагностики и лечения наиболее частых аллергических заболеваний у детей.

В рамках пилотного проекта Непрерывного медицинского образования МЗ РФ обучающихся впервые была организована школа-семинар для терапевтов, педиатров, врачей общей практики, которая показала необходимость расширения данного проекта на основе работы национальных общественных организаций. Большой интерес вызвал круглый стол, посвященный профессиональной подготовке педиатров на современном этапе: проблемы и перспективы. Были обсуждены серьезные проблемы, стоящие перед медицинскими вузами, педиатрическими кафедрами по совершенствованию образования.

Впервые в рамках конгресса на школе-семинаре «Острые риносинуситы у детей — междисциплинарная проблема» были обсуждены и рекомендованы к утверждению клинические рекомендации. В рамках конгресса были проведены VIII конференция молодых ученых «Таболинские чтения: Актуальные вопросы педиатрии» и конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия, детская хирургия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым были вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия), В.М. Державина (по специальности детская хирургия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

В 2-х томах материалов конгресса было опубликовано 502 тезиса, в устных и постерных сообщениях приняли участие более 850 специалистов.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» проводится ежегодно с 2002 г. и занял важное место в жизни педиатрической общественности страны. Так, с 2002 г. количество участников увеличилось с 2,5 тыс. до более 3,5 тыс. в 2014 г., а количество мероприятий с 76 до 141. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации педиатров, аллергологов, нефрологов и пульмонологов, детских хирургов, урологов, кардиологов, неонатологов, отоларингологов и других специалистов, работающих в сфере охраны здоровья детей. Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» предоставляет возможность непосредственного общения практических врачей с ведущими специалистами, учеными, организаторами здравоохранения, представителями Министерства здравоохранения РФ.

Несомненно влияние конгресса не только на повышение квалификации врачебных и научных кадров, повышения качества научных исследований, но и на повышение качества технического оснащения педиатрической службы. Во многих регионах страны внедрены новые мини- и малоинвазивные технологии по лечению хирургических, урологических и травматических заболеваний у детей, в том числе и раннего возраста. Внедрение новых технологий минимально инвазивного остеосинтеза у детей с повреждениями опорно-двигательного аппарата позволило в 2,5 раза снизить длительность стационарного и восстановительного лечения, снизить частоту инвалидизации. В последние годы отмечаются положительные тенденции в повышении качества медицинской помощи детям, в снижении детской, особенно перинатальной смертности. Можно думать, что наряду с эффективной работой Министерства здравоохранения РФ, организаторов здравоохранения регионов и субъектов РФ и детских врачей важную роль в этом играет и Российский конгресс, посвященный внедрению инновационных технологий в практику педиатра и детского хирурга.

Научно-практическая конференция «Нейроинфекции у детей», посвященная юбилею заслуженного деятеля науки Российской Федерации, проф. Н.В. Скрипченко

24 ноября 2014 г. в Санкт-Петербурге состоялась научно-практическая конференция «Нейроинфекции у детей», посвященная 30-летию научной деятельности заместителя директора по научной работе ФГБУ НИИ детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России, заведующей кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) заслуженного деятеля науки Российской Федерации, д-ра мед. наук, проф. Натальи Викторовны Скрипченко. Конференцию открыл почетный президент конференции директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России, главный специалист по инфекционным заболеваниям детей Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН Юрий Владимирович Лобзин, отметив, что нейроинфекции у детей — это серьезное направление, требующее особого подхода ввиду сочетания педиатрической, инфекционной и неврологической дисциплин, и Н.В. Скрипченко в этой проблеме является лидером. Ю.В. Лобзин поздравил Н.В. Скрипченко с профессиональным юбилеем и зачитал приказ министра здравоохранения РФ №457-п от 23.05.2014 г. В.И. Скворцовой о награждении Н.В. Скрипченко Почетной грамотой Минздрава РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд. Ю.В. Лобзин также зачитал приказ ФГБУ НИИДИ ФМБА России №1160 л/с от 11.11.2014 г об объявлении благодарности за многолетний и добросовестный труд, отметив, что несомненные успехи в лечении и реабилитации детей с нейроинфекционными заболеваниями определяются уникальной работой отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы под руководством Н.В. Скрипченко. Теплые поздравления с юбилеем в адрес Н.В. Скрипченко прозвучали от начальника отдела материнства и детства Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга проф. С.В. Рычковой, которая отметила огромное значение НИИ ДИ для городского здравоохранения, роль многогранной профессиональной деятельности проф. Н.В. Скрипченко и всего отдела нейроинфекций в снижении летальности и инвалидизации детей от инфекционных заболеваний, в сохранении здоровья детей. С.В. Рычкова зачитала приказ Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга №132к от 13.11.2014 г., подписанный председателем Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга В.М. Колабутиным о награждении Почетной грамотой Н.В. Скрипченко за многолетний добросовестный труд в системе здра-

воохранения Санкт-Петербурга. С поздравлением с юбилеем выступила главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора управления Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу Т.И. Крайнова, зачитавшая благодарственное письмо от главного государственного врача по Санкт-Петербургу Н.С. Башкетовой, в котором отмечен большой вклад Н.В. Скрипченко в совершенствование диагностики и лечения детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями, участие в создании научной школы неврологов-инфекционистов и в связи с 30-летием научной деятельности. Ю.В. Лобзин также зачитал поздравления от председателя правления Национального научного общества инфекционистов России, директора центрального НИИ эпидемиологии академика РАН В.И. Покровского, в котором отмечен большой вклад проф. Н.В. Скрипченко в изучение клинических особенностей, разработку диагностики и лечения инфекционных заболеваний нервной системы у детей. Также прозвучало поздравление от президента ассоциации педиатров-инфекционистов России академика РАН В.Ф. Учайкина, в котором отмечалось, что под руководством проф. Н.В. Скрипченко создана Российская школа неврологов-инфекционистов, сформирована целостная система оказания медицинской помощи детям с нейроинфекционной патологией, отработаны механизмы взаимодействия участковых педиатров, инфекционистов, неврологов, реаниматологов и эпидемиологов в подходах к ведению пациентов с нейроинфекциями.

Прозвучали теплые поздравления от ректора СПбГПМУ, проф. В.В. Левановича, которые озвучили главный специалист по детской неврологии Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии СПбГПМУ проф. В.И. Гузева и заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени проф. М.Г. Данилевича, главный специалист по детским инфекциям Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга проф. В.Н. Тимченко. Они отметили, что Н.В. Скрипченко является экспертом в России по нейроинфекционным заболеваниям детей и, будучи по совместительству заведующей кафедрой инфекционных заболеваний у детей СПбГПМУ, вносит огромный вклад в профессиональное образование врачей-педиатров, неврологов. Это самая лучшая в России кафедра по преподаванию нейроинфекций.

С поздравлением выступил главный невролог Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой неврологии Первого СПбМУ им. И.П. Павлова, академик РАН А.А. Скоромец, отметив высочайший профес-

сионализм и эрудицию юбиляра, а также такие человеческие качества, как порядочность, готовность помочь и безотказность. Прозвучали поздравления от президента Санкт-Петербургского отделения «Союза педиатров России», главного педиатра Министерства обороны РФ, заслуженного деятеля науки РФ проф. Н.П. Шабалова и вице-президента Санкт-Петербургского отделения «Союза педиатров России», главного педиатра Минздрава РФ проф. Е.М. Булатовой, от почетного президента конференции почетного доктора НИИДИ, члена-корр. РАМН В.В. Ивановой, от коллектива кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, от заведующей этой кафедры проф. Л.Н. Мазанковой, от сотрудников НИИ им. В.М. Бехтерева в лице директора института, президента Всемирной ассоциации по динамической психиатрии проф. Н.Г. Незнанова, от заведующей кафедрой лучевой диагностики Санкт-Петербургского

университета, главного научного сотрудника ИМЧ им. Н.П. Бехтерева РАН, главного врача клиники Скандинавия, проф. Т.Н. Трофимовой, от руководителя Санкт-Петербургского центра СПИД и инфекционных заболеваний академика РАН Н.А. Белякова, заведующего кафедрой детской невропатологии и нейрохирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова проф. А.С. Иове, от главного детского невролога Санкт-Петербурга доц. Т.А. Лазебник, а также от коллег НИИ ДИ и многочисленных гостей из разных городов России (Тюмень, Ставрополь, Иркутск, Краснодар, Череповец, Хабаровск, Архангельск, Москва, Калининград и др.), которые отмечали высокий профессионализм, добросовестное отношение к работе, прекрасные человеческие качества и заслуженный авторитет юбиляра среди медицинской и научной общности. После торжественного заседания началась реализация программы научно-практической конференции «Нейроинфекции у детей».

К.м.н. Е.Ю. Скрипченко, к.б.н. О.В. Голева (Санкт-Петербург)

Памяти Сергея Никодимовича Страхова

14 января 2015 г. в возрасте 85 лет ушел из жизни доктор медицинских наук профессор Сергей Никодимович Страхов.

С.Н. Страхов родился в Воронежской области. По окончании средней и фельдшерско-акушерской школ поступил на педиатрический факультет Воронежского медицинского института, который с отличием окончил в 1954 г. В течение 3 лет работал районным педиатром, хирургом районной больницы и заведующим районным отделом здравоохранения.

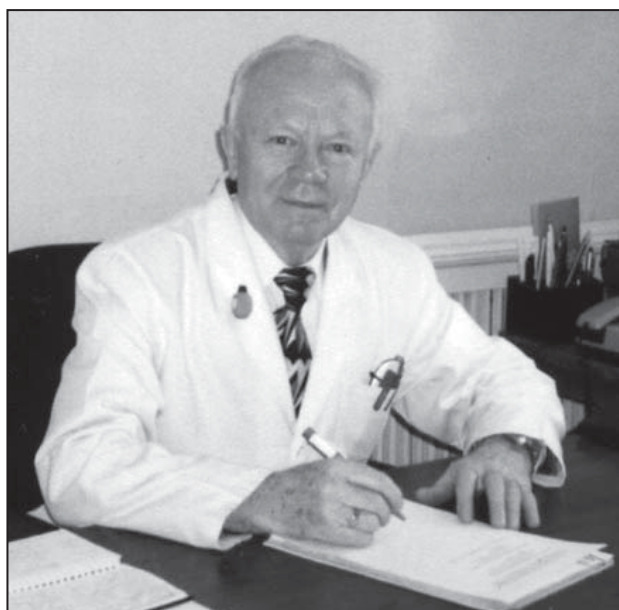
После успешного окончания клинической ординатуры Научно-исследовательского института грудной хирургии РАМН Сергей Никодимович был принят на работу младшим научным сотрудником отделения приобретенных пороков сердца Института сердечно-сосудистой хирургии РАМН, где проводил больным операции на сердце, а также операции в условиях искусственного кровообращения в эксперименте. В 1963 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Изменения электроэнцефалограммы при митральной комиссуротомии».

Начиная с 1966 г., Сергей Никодимович работал старшим научным сотрудником отдела хирургии легких Московского НИИ педиатрии и детской хирургии и в 1978 г. защитил докторскую диссертацию «Регионарное кровообращение в малом круге при хирургических формах хронических неспецифических заболеваний легких у детей».

В течение 17 лет с 1980 г. С.Н. Страхов руководил отделением ангиографической и радиоизотопной диагностики института, где были разработаны и внедрены современные методы диагностики. С 1997 г. Сергей Никодимович работал главным научным сотрудником отделения урологии института. Работал он в отделениях общей хирургии, кардиохирургии, хирургии легких и сосудистой хирургии. Имел высшую категорию «детский хирург» и высшую категорию «врач-рентгенолог».

Им были выполнены различные хирургические вмешательства: операции на сердце в институте сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР, много сотен операций на органах брюшной полости и грудной клетки, на конечностях и акушерско-гинекологические операции в госпиталях республики Сомали, более 200 операций больным с различной бронхолегочной патологией в отделении хирургии легких Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Научные интересы С.Н. Страхова были многогранны. Он впервые в кардиохирургии провел в эксперименте исследование изменений органного кровотока при центральном и ретроградном нагнетании крови во время искусственного кровообращения,



а также выявил наличие регионарной артериальной гипертензии малого круга кровообращения у больных хирургическими формами хронических неспецифических заболеваний легких у детей, что оптимизировало объем операции. Он автор монографии «Варикозное расширение вен гроздевидного сплетения и семенного канатика (варикоцеле)», более 200 печатных работ, 3 изобретений, 14 методических рекомендаций, 22 рационализаторских предложений. Под его руководством выполнены 6 кандидатских и 1 докторская диссертация. В 1992 г. ему присвоено ученое звание профессора.

Сергей Никодимович обладал высокой эрудицией, умением глубоко анализировать факты, наблюдательностью и развитым клиническим мышлением. Его отличали простота, внимательное отношение к больным, доброжелательность к людям и скромность.

Труд С.Н. Страхова отмечен правительственными наградами.

В июле 2007 г. Национальный комитет общественных наград Российской Федерации отметил заслуги Сергея Никодимовича Страхова орденом Н.И. Пирогова «За заслуги и большой личный вклад в развитие отечественной медицины и здравоохранения».

Друзья, многочисленные коллеги и ученики, а также редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» выражают искренние соболезнования родным и близким Сергея Никодимовича.

Скорбим и помним!