

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 60

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2015

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)
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)
Л.А. Харитонова (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. 60

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

6.2015

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)
A.M. Zaprudnov (Moscow)

D.I. Zelinskaya (Moscow)
E.S. Keshishyan (Moscow)
B.A. Kobrinsky (Moscow)
Yu.I. Kucherov (Moscow)
I.V. Leontyeva (Moscow)
L.N. Mazankova (Moscow)
S.I. Malyavskaya (Arkhangelsk)
Yu.L. Mizernitskiy (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)
L.A. Kharitonova (Moscow)
M.A. Shkolnikova (Moscow)
P.V. Shumilov (Moscow)
P.L. Shherbakov (Moscow)
M.Yu. 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. Zabolotskiy (Blagoveshchensk)
M.S. Ignatova (Moscow)
V.K. Kozlov (Khabarovsk)
L.V. Kozlova (Moscow)

M.Yu. 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 № ФС77-56436
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

ПЕРЕДОВАЯ

Кешишян Е.С.

Недоношенный ребенок: медико-социальные и психолого-педагогические нерешенные вопросы

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.

Роль педиатрического постнеонатального наблюдения за недоношенными детьми в оптимизации их развития, соматического здоровья и социальной адаптации

Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А.

Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня

Тяжеева А.А., Печкуров Д.В.

Запор у детей раннего возраста: диетологические и поведенческие аспекты

Хапченкова Д.С.

Этиология и патогенез артериальной гипертензии при коарктации аорты

Крыганова Т.А.

Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей с дисплазиями соединительной ткани

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Багомедов Р.Г., Омарова Х.М.

Состояние плода и новорожденного при операции кесарева сечения у беременных с тяжелой преэклампсией при использовании различных методов анестезии

Гулиев Н.Д., Рагимова Н.Д.

Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями

КАРДИОЛОГИЯ

Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Щекина Н.В., Михеева К.Н., Урзяева А.Н.

Артериальная гипертензия у детей-спортсменов

Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Плотникова И.В., Мусатова О.В.

Распределение аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком

НЕФРОЛОГИЯ

Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Орехова С.Б. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей

Вялкова А.А., Гордиенко Л.М., Зыкова Л.С., Гриценко В.А. Применение противовоспалительной терапии при инфекции мочевой системы у детей

EDITORIAL

5 Keshishyan E.S.

A preterm infant: Unsolved sociomedical and psychopedagogical problems

REVIEWS OF LITERATURE

10 Ziborova M.I., Keshishyan E.S., Sakharova E.S.

Role of pediatric postneonatal follow-up of premature infants in optimizing their development, somatic health, and social adjustment

15 Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Gordeeva E.A.

Milk fat globule membrane: Innovation discoveries just for today

22 Tyazheva A.A., Pechkurov D.V.

Constipation in babies: Nutritional and behavioral aspects

27 Khapchenkova D.S.

Etiology and pathogenesis of hypertension in coarctation of the aorta

33 Kryganova T.A.

Specific features of urinary system diseases in children with connective tissue dysplasia

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

38 Bagomedov R.G., Omarova Kh.M.

Fetal and neonatal status following caesarean section using different modes of anesthesia in pregnant women with severe preeclampsia

42 Guliev N.D., Ragimova N.D.

Cytokine gene polymorphisms in newborn infants with intrauterine infections

CARDIOLOGY

48 Balykova L.A., Ivyansky S.A., Shchekina N.V., Mikheeva K.N., Urziaeva A.N.

Hypertension in child athletes

55 Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev I.A., Krivoshchekov E.V., Yanulevich O.S., Plotnikova I.V., Musatova O.V.

The distribution of allelic variants in the folate cycle enzyme genes and the level of homocysteine in patients with congenital heart disease and functional single ventricle

NEPHROLOGY

60 Eremeeva A.V., Dlin V.V., Korsunsky A.A., Orekhova S.B. Clinical and diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 measurement in children with microbial inflammatory kidney and urinary tract diseases

66 Vyalkova A.A., Gordienko L.M., Zyкова L.S., Gritsenko V.A. Anti-inflammatory therapy for urinary tract infection in children

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Малявская С.И., Лебедев А.В.
Метаболический портрет детей с ожирением

ENDOCRINOLOGY

73 Malyavskaya S.I., Lebedev A.V.
The metabolic portrait of obese children

ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А.,
Карцева Т.В., Митрофанов И.М.
Алгоритм прогнозирования вероятности развития хро-
нической соматической патологии у подростков с ис-
пользованием автоматизированных технологий

ISSUES OF PREVENTION

82 Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A.,
Kartseva T.V., Mitrofanov I.M.
Algorithm for automated technology prediction of the risk
of chronic somatic pathology in adolescents

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю., Воропаева И.Н.,
Космович Т.В., Ибрагимова Н.В., Костина Н.Н.,
Аляева С.Э., Сальникова Т.В., Решетникова О.В.
Опыт профилактики респираторно-синцитиальной ви-
русной инфекции у новорожденных группы высокого
риска в Оренбургской области в эпидемический сезон

EXCHANGE OF EXPERIENCE

86 Veterkova Z.A., Evstifeeva G.Yu., Voropaeva I.N.,
Kosmovich T.V., Ibragimova N.V., Kostina N.N.,
Alyueva S.E., Salnikova T.V., Reshetnikova O.V.
Experience of respiratory syncytial virus infection preven-
tion in high-risk neonatal infants in the Orenburg Region
during the epidemic season

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Выдающийся ученый Юрий Евгеньевич Вельтишев (к
85-летию со дня рождения)

HISTORY OF PEDIATRICS

92 Outstanding scientist Yuri Veltishev (for the 85th anniver-
sary)

ИНФОРМАЦИЯ

Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н., Протеус А.П.
Инфекции, кардиопатология и иммунодефицитные
состояния: причинно-следственные связи. (Итоги VIII
научно-практической конференции «Инфекционные
аспекты соматической патологии у детей»)

INFORMATION

96 Cheburkin A.A., Mazankova L.N., Prodeus A.P.
Infections, cardiac diseases, and immunodeficiency states:
Cause-and-effect relations (Results of the 8th Scientific-
and-Practical Conference on Infection Aspects of Somatic
Pathology in Children)

Ключников С.О., Козлов И.Г., Самойлов А.С.,
Балыкова Л.А.
Аннотация к «Формулярному руководству по приме-
нению лекарственных препаратов в детско-юноше-
ском спорте»

100 Klyuchnikov S.O., Kozlov I.G., Samoilov A.S.,
Balykova L.A.
Annotation to the "Formulary Guide for the Use of Medi-
caments in Children and Adolescents Going in for Sports"

Авторский алфавитный указатель статей, опублико-
ванных в 2015 г.

104 Alphabetical author index of papers published in 2015

С новым 2016 годом!

Недоношенный ребенок: медико-социальные и психолого-педагогические нерешенные вопросы

Е.С. Кешишян

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

A preterm infant: Unsolved sociomedical and psychopedagogical problems

E.S. Keshishyan

Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Приводятся современные данные о состоянии здоровья детей, рожденных недоношенными, в частности с низкой и экстремально низкой массой тела, в отдаленные периоды детства. Определяется круг нерешенных вопросов по организации системы последующего наблюдения за детьми в первые годы жизни, а также в последующем, в дошкольном и школьном периодах, обсуждается роль психолого-педагогической помощи ребенку и семье.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, состояние здоровья, последующее наблюдение, длительность наблюдения, медико-психологическая и педагогическая помощь.

The paper gives an update on the health status of children who were born prematurely, particularly those who had low and extremely low birth weight, in late childhood. A range of unsolved problems in setting up a further follow-up system for babies in the first years of life and for preschool and school children is defined and the role of psychological and pedagogical assistance to the child and his/her family is discussed.

Key words: preterm infant, health status, further follow-up, follow-up duration, medical psychological and pedagogical assistance.

«Недоношенный ребенок» — это словосочетание взято в кавычки для того, чтобы подчеркнуть, что речь идет не о том, как и когда родился ребенок, а о большой комплексной проблеме, которая является мультидисциплинарной и охватывает не только медицину и здравоохранение, но и инженерные науки, психологию, социологию, педагогику и в конечном счете демографию. Хотя в целом процент невынашивания относительно невысок — не более 7–8%, а среди них дети, родившиеся на сроке менее 32 нед, составляют не более 3%, а массой меньше 1000 г — около 1%, однако ответ на вопрос о том, какого будет их репродуктивное здоровье, смогут ли они участвовать в процессе воспроизводства, неизвестен и это в дальнейшем может влиять на демографические показатели.

Совершенно ясно, что в подавляющем большинстве случаев (за исключением редких ситуаций, когда 32 нед являются нормальной протяженностью беременности для данной женщины и ребенок внутриутробно за этот срок полностью морфофункционально созревает до уровня доношенного ребенка) преждевременные роды — это патологическое состояние в том смысле, что в организме женщины

происходит значимый «срыв», приводящий к «отторжению» не полностью зрелого плода. Причиной могут быть заболевания как плода, так и женщины, внезапно возникающий гормональный дисбаланс, спазм сосудов плаценты, приводящий к кислородному голоданию плода, и т.д. В конечном счете все причины преждевременных родов сводятся к единому механизму, изучением которого занимаются ученые во всем мире, так как это знание могло бы во многом уменьшить неожиданность преждевременных родов, имеющих место даже при хорошем наблюдении во время беременности.

Репродуктивное здоровье и оптимизация наблюдения во время беременности — первое звено в профилактике преждевременных родов. Переход на регистрацию живорожденности с 500 г и с 23 нед гестации — не только гуманистический акт и огромные проблемы для неонатологов и педиатров, но и стремление активизировать поиски тех минимальных «знаков» и симптомов, которые могли бы указывать на возможность преждевременных родов, особенно на ранних сроках гестации. Вместе с тем оптимизация ведения беременности — это высокий профессионализм акушеров-гинекологов, которые должны уметь правильно трактовать результаты обследований, сохранять психологическое спокойствие и оказывать поддержку женщине, четко контролировать выявляемые отклонения и использовать минимум медикаментозных вмешательств. Любое нарушение в этом балансе может быть критическим в плане наступления преждевременных родов. Необходимо от-

© Е.С. Кешишян, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:5–9

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

метить, что в продвижение программы «безопасное материнство» делаются огромные шаги как в организации работы — создание трех уровней оказания акушерской помощи, выделение и контроль за женщинами группы высокого риска, так и в проведении огромного числа конференций, симпозиумов, выездных семинаров и т.д., направленных на повышение квалификации врачей.

Исход любых родов определяется оптимальной технологией родоразрешения с минимальным травматизмом для незрелого или, что значительно тяжелее в последствиях, для большого плода. Сегодня, благодаря успехам неонатологии, предпочтительным является активное преждевременное родоразрешение для того, чтобы плод был наименее внутриутробно поврежден и имел наилучшие шансы на благополучную адаптацию. Анализ всех шансов невозможен без совместного обсуждения акушеров-гинекологов и неонатологов, т.е. жизнь требует более активного внедрения и реализации понятия «перинатолог».

Значительный, революционный скачок в неонатологии, несомненно, связан с переходом на новые критерии живорожденности — за последние годы изменяется организация неонатальной службы в виде концентрации технологий и профессионалов высокого уровня в перинатальных центрах, где обследуются беременные наивысшего гинекологического и соматического риска. Создана и развивается региональная система маршрутизации, стремление к транспортировке ребенка — плода *in utero* в реанимацию третьего уровня. Развивается система видеоконсультаций, создаются региональные реанимационные консультативные центры. Огромная работа проводится для повышения квалификации персонала. Активно работают над этим Российская ассоциация врачей перинатальной медицины (РАСПМ) и создающаяся Ассоциация неонатологов России, организуются семинары, мастер-классы, симпозиумы, съезды в разных регионах страны. Как ни в какой другой области педиатрии, в неонатологии активно создаются протоколы и стандарты работы по всем направлениям и патологиям этого периода.

В то же время идет процесс модернизации, оснащение неонатальных отделений перинатальных центров новейшим оборудованием. Мы прекрасно понимаем риски, связанные с отсутствием российских аналогов высокотехнологичных инженерных комплексов, однако правительство принимает во внимание эти риски и ограничивает импортозамещение в данной области, параллельно с этим модернизируя и укрепляя отечественное производство. Наша большая надежда, что этот процесс приведет к тому, что отечественное оборудование в ближайшие годы станет относительно конкурентноспособным и позволит неонатологам на нем плодотворно работать.

Несмотря на огромное число проблем, за последние годы сделано колоссально много, что приводит

к неуклонному снижению показателей материнской, младенческой и неонатальной смертности. В своем докладе на Конгрессе РАСПМ в октябре 2015 г. Е.Н. Байбарина — директор Департамента медицинской помощи и службы родовспоможения МЗ РФ — сообщила: материнская смертность с 1990 по 2015 г. снизилась в 4,5 раза — с 47,4 до 10,8 на 100000 родов; младенческая смертность за этот период по России снизилась с 17,4 до 6,6 на 1000 родившихся живыми за 7 мес 2015 г. При этом число регионов Российской Федерации с уровнем младенческой смертности ниже 6,0 в 2015 г. достигло 25 (для сравнения в 2012 г. таких регионов было 7).

Таким образом, растет выживаемость детей, в частности, недоношенных с крайней степенью незрелости. Однако цель всего этого процесса не отчетные цифры по снижению младенческой смертности. Цель — социальная, здоровая личность, приносящая радость семье и благосостояние обществу.

Совершенно ясно, что первым и главным этапом, необходимым для реализации шанса вырастить здоровую, полноценную социальную личность, является минимизация перинатальных и постнатальных ятрогенных воздействий. Оптимизация и контролируемое преждевременное родоразрешение, широкое внедрение неинвазивных технологий искусственной вентиляции легких, позволившие отказаться от высоких и токсических доз кислорода, привели к снижению (хоть и незначительному в целом по РФ, но в некоторых центрах — к существенному) частоты катастрофических внутричерепных и внутрижелудочковых кровоизлияний, тяжелых форм бронхолегочной дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных, т.е. наиболее инвалидизирующих состояний. Особое внимание в последние годы стало уделяться именно выхаживанию, в том числе вопросам вскармливания — энтерального и парентерального, значимости грудного вскармливания, контролю и коррекции метаболических нарушений, внедрению технологии «развивающего ухода», сенсорных воздействий и даже (что особенно сложно приживается во многих наших стационарах) к переходу от восприятия недоношенного ребенка как больного пациента, находящегося в отделении реанимации со всеми стандартными запретами и особенностями режима этих отделений, к принятию неразрывной связи пары ребенок—мать и ее роли в выхаживании ребенка, психологическом влиянии на эффективность адаптации.

Однако мы понимаем, что даже при отсутствии тяжелых постнатальных заболеваний недоношенный ребенок с низкой и экстремально низкой массой тела, родившийся на сроке гестации менее 32 нед, проходит сложный путь становления функции дыхания, кровообращения, функционирования нервной и эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, почек и т.д. по всем органам и системам

и этот первый период «легким» быть не может. Неонатологи, пережив вместе с ребенком и его семьей все сложности неонатального периода, прекрасно отдают себе отчет, что выпиской из стационара второго этапа выхаживания и переходом к домашнему уходу процесс преодоления морфофункциональной незрелости не заканчивается. Это понимание вылилось в то, что начался процесс перехода от предложенных административными структурами «кабинетов катамнеза», которые, по сути, должны были констатировать, что происходит с ребенком, в частности, к возрасту 1 года, чтобы иметь представление прежде всего о заболеваемости и формировании инвалидности среди недоношенных детей. Не предполагалось, что «кабинеты катамнеза» будут хоть как-то влиять на процесс наблюдения, ведения и лечения таких детей, — на это не выделялись ни ставки, ни оборудование. Да и работали там чаще всего или совместители или те, кто устал от напряжения работы в отделениях второго этапа, т.е. люди пенсионного возраста, которые прекрасно ориентировались в неонатологии, но недостаточно знали педиатрию. Эта структура реально не удовлетворила ни самих неонатологов, ни родителей, которые метались по врачам в поисках выяснения состояния здоровья их детей, ни администрацию, так как указанные «кабинеты» не могли снизить постнеонатальную заболеваемость, смертность и инвалидность. Решение о создании так называемого третьего этапа — амбулаторного, постнеонатального — было встречено с большим энтузиазмом среди неонатологов и поддержано администрацией на всех уровнях.

Однако на том все и завершилось. Несмотря на то что эти Центры последующего наблюдения создаются, показывают свою эффективность, приверженность родителей к их посещению, до настоящего времени нет никаких нормативных актов, которые бы регламентировали их деятельность. Сегодня, в связи с переходом на финансирование в системе ОМС, существует риск гибели, закрытия этих структур.

С одной стороны, сегодня уже ясно, что большинство этих детей не нуждаются в частых госпитализациях, особенно в первые 6 мес скорректированного возраста, но требуют ежемесячного контроля и коррекции выявленных нарушений. Необходимо обследование — общее для всех детей, но с индивидуальной корректировкой в зависимости от выявляемых заболеваний неонатального периода. Ежемесячный контроль — это разовое амбулаторное посещение или дневной однодневный стационар, чтобы провести необходимые исследования и консультации с учетом ритма сна и кормления ребенка. Методология хорошая, удобная для специалистов и, главное, для детей и их родителей, но... невозможная в осуществлении. Потому что амбулаторная служба приравнивается к поликлинике по нагрузке и в таком случае невозможно провести полноценную консультацию

ребенка и ответить на все наболевшие вопросы за 15 мин. Уже подсчитано, что на такой прием необходимо 45–60 мин в зависимости от того, имеется ли патология у ребенка.

До сих пор не определено, что должно входить в обязанности врача отделений последующего наблюдения. Педиатр общего профиля не может там работать, так как не знает неонатологии и не представляет особенности состояния ребенка в неонатальном периоде. Неонатолог не может работать в таком отделении, так как плохо ориентируется в педиатрии более старшего возраста. Таким образом, врач отделения находится как бы на стыке двух дисциплин и требует специального обучения. Он должен уметь оценить психомоторные навыки и их прирост в соответствии со сроком гестации, так как именно этот показатель является важнейшим критерием здоровья недоношенного ребенка в первые годы жизни и определяет функциональное состояние всей нервной системы в целом.

Учитывая, что мы не знаем как надолго «недоношенность» оставляет свой след в жизни ребенка», то не ясно, как длительно необходимо наблюдать и контролировать развитие и здоровье недоношенного ребенка. Скорее всего, постоянное наблюдение должно быть до возраста, когда по параметрам развития недоношенный ребенок сравнивается с доношенными сверстниками, и тогда ребенка можно «передать» для дальнейшего наблюдения в общую амбулаторно-поликлиническую сеть. Но, с научной точки зрения, совершенно не ясными остаются вопросы, является ли развитие в первые 2 года жизни определяющим фактором, что прирост интеллектуальных возможностей будет продолжаться, как будет формироваться обучение в школе, есть ли риски «срыва» и как их избежать. Эти вопросы на сегодня являются дискуссионными во всем мире, так как изменения в неонатологии значительно опережают естественное взросление детей. Дети, которые сегодня достигли 7-летнего возраста, выхаживались не так бережно, как в последние 2 года, поэтому экстраполяция получаемых данных может быть только с оговорками.

Не менее серьезно встает вопрос о постановке, формулировке диагноза с учетом оплаты в системе ОМС. Ведь ранее, когда выживали и выхаживались дети с сегодняшних позиций с умеренной степенью недоношенности, их адаптация заканчивалась к 40–44 нед гестации, и это соответствовало тому, что диагноз «недоношенность» не распространяется за указанные рамки. В настоящее время речь идет о детях, родившихся с массой тела менее 1500 г, проявления недоношенности сохраняются у них значительно дольше. Например, ребенок, родившийся на сроке 27–28 нед гестации, в свои 6 мес фактического возраста будет едва соответствовать физическому и психомоторному развитию доношенного ребенка 2–3 мес жизни (в лучшем случае). При этом

у него нет «задержки развития», даже темповой, так как он развивается в соответствии со своим гестационным возрастом. С этим связан и «неврологический диагноз». Далеко не у всех недоношенных детей имеется «перинатальное поражение ЦНС». Но у всех имеется особое состояние, которое мы условно называем «незрелостью». Их мозг при всей пластичности безусловно, отличается от мозга здорового доношенного ребенка, но это состояние говорит не о его заболевании, а лишь об особенностях, связанных с постнатальным формированием структур, которые от природы формируются внутриутробно. Необходимо достигнуть понимания со страховыми компаниями в том, что данный контингент — особый во всем, они могут не иметь заболеваний, но отличаются от здоровых, и оплата их ведения и наблюдения не должна основываться на диагнозе. В этом случае мы могли бы не ставить диагноз, а описывать состояние ребенка посиндромно и посистемно, как это делается в подобных отделениях на Западе. Огульная постановка диагноза в угоду увеличения оплаты приводит к ненужному лечению, искажает статистику и понимание врачей как развиваются эти дети, что для них является нормой, а что патологией. Многие недоношенные дети могли бы выйти из этого периода более здоровыми за счет уменьшения числа препаратов, которые они получают, их родители жили бы в меньшем стрессе в страхе перед будущим, а врачи, возможно, чувствовали свою большую ответственность и были бы заинтересованы в повышении своей квалификации.

Понимание значимости психологического состояния родителей, их роли в выхаживании, организации ухода за недоношенным ребенком трудно переоценить. Поддержка родителей входит в профессиональную обязанность врачей, которые занимаются проблемами недоношенных детей. Более того, настрой родителей, во многом определяющий доверием к врачу, к его знаниям и опыту ведения именно недоношенных детей, может помочь консолидации сил, направленных на преодоление всех проблем соматического, неврологического, психологического и педагогического характера. Только уверенные в своих силах родители, поддерживаемые врачом, способны полностью выполнять все назначения, понять, например, значимость закаливания для уменьшения частоты респираторной инфекции у этих детей; ранней вакцинации, пассивной иммунизации с учетом того, что именно эти дети имеют наиболее высокий риск неблагоприятного исхода любой инфекции; скрупулезных и ежедневных домашних занятий по формированию моторных навыков, по стимуляции памяти, усидчивости, внимания и т.д.

Длительный психологический стресс, который испытывают семьи, пережившие рождение недоношенного ребенка, его нахождение в отделении реанимации, неизвестный исход развития, страх пе-

ред будущим накладывают неизгладимый отпечаток на всю их дальнейшую жизнь, на взаимоотношения между членами семьи, не всегда позитивные, напротив, часто приводящие к расставанию супругов. Хотя во многих случаях кризисные психологические ситуации в таких семьях хорошо изучены, описаны, объяснены и могут быть скорректированы ранним психологическим вмешательством специалистов, до сих пор мы не можем добиться обязательного включения медицинских психологов в работу неонатальных стационаров и отделений любого уровня.

Неонатологи и педиатры, безусловно, не могут взять на себя функции психолога, но, понимая суть происходящего, могут своевременно направить родителей к специалистам, лучше понять их порывы, особенности поведения, смены настроений. Для этого необходимо обучение врачей-неонатологов и педиатров основам психологии, пусть в узкой области проблем рождения недоношенного ребенка с точки зрения матери, отца, членов семьи, общества. Мировой опыт показывает, что принятие этих положений позволяет построить режим работы отделений, всю систему консультирования родителей по состоянию здоровья их ребенка с учетом основных положений поддержки триады мать—ребенок—отец, что позитивно влияет на показатели здоровья ребенка и сохранение семьи.

Самый сложный вопрос — насколько пролонгировано влияние глубокой недоношенности и незрелости. К 6–7 годам эти дети должны пойти в школу. Как они будут учиться, имеются ли какие-то особенности их памяти, их восприятия, должны ли педагоги относиться к этим детям по-особому или они не отличаются от сверстников и даже будут их в чем-то обгонять? Должно ли быть особое тестирование недоношенных детей перед школой, должна ли изменяться нагрузка, по крайней мере, в младших классах? Отечественного опыта и ответа на эти вопросы пока нет, так как нет достаточно большой когорты детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, которые достигли возраста 6–10 лет. В этой связи необходимо провести анализ данных литературы по следующим направлениям: различные варианты организации отделений «последующего наблюдения» (follow-up), долгосрочные влияния недоношенности на соматическое и психомоторное развитие, особенности психологического состояния семей, имеющих недоношенного ребенка, когнитивное развитие и успеваемость детей в школе.

Мы надеемся привлечь внимание и в определенной мере изменить привычный взгляд на недоношенного ребенка. Для большинства педиатров, которые не связаны с неонатологией, любой недоношенный ребенок приравнен к больному ребенку, ослабленному, нуждающемуся в охранительном режиме, постоянной медицинской курации. Мы понимаем, что врачи преследуют при этом благие цели

сохранения здоровья ребенка. Однако такой подход ко всей этой разнородной группе приводит к увеличению рисков за счет слишком частого обращения к медикам, отсутствия преемственности в наблюдении детей, высокой госпитальной инфекционной нагрузки, использования множества лекарственных препаратов, повышенного теплового режима, позднего проведения профилактических прививок,

ограничения физических нагрузок. Все это реализует образ больного, ослабленного ребенка, который с трудом может освоить школьную программу и в целом реализовать свой потенциал. Заложен ли такой подход в самой проблеме недоношенности или является результатом ятрогенного постнатального медицинского сопровождения — вопрос, требующий специального изучения.

Поступила 08.10.15

Роль педиатрического постнеонатального наблюдения за недоношенными детьми в оптимизации их развития, соматического здоровья и социальной адаптации

М.И. Зиборова, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Role of pediatric postneonatal follow-up of premature infants in optimizing their development, somatic health, and social adjustment

M.I. Ziborova, E.S. Keshishyan, E.S. Sakharova

Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Обсуждается вопрос о медико-социальной и экономической эффективности создания так называемого 3-го этапа выхаживания — амбулаторной системы наблюдения follow-up. В рамках данного этапа уделено внимание актуальным аспектам методологии наблюдения за глубоконедоношенными детьми, таким как состав специалистов в рамках междисциплинарного подхода, длительность наблюдения с точки зрения индивидуальных и популяционных характеристик здоровья этих детей, перспективы их развития и социальной интеграции. Обозначены общие для российской и мировой педиатрической практики вопросы, требующие решения в рамках коллегиального подхода в сопровождении данной группы детей.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, наблюдение, сопровождение, психолого-социальное сопровождение, развитие.

The paper discusses the sociomedical and economic efficiency of creating the so-called third nursing stage — outpatient follow-up. At this stage, attention is focused on the topical aspects relating to methodology for following up extremely preterm infants, such as a team of specialists within an interdisciplinary approach, a follow-up time in terms of the individual- and population- level health characteristics of these infants, and promises of their development and social integration. The problems common to Russian and world pediatric practice, which need to be solved within a collegiate approach under escort of this group of children, are indicated.

Key words: extremely preterm infants, follow-up, escort, sociopsychological support, development.

Необходимость в создании центров педиатрического наблюдения за недоношенными детьми после их выписки из стационара возникла более 20 лет назад в связи с технологическим прорывом в работе неонатально-реанимационной службы, который позволил сохранять жизнь младенцам, рожденным с низкой массой тела или с тяжелой внутриутробной или перинатальной патологией и ранее погибавшим в неонатальном периоде [1]. Эти дети длительно сохраняли проявления морфофункциональной незрелости и влияния перинатальной патологии на состояние их здоровья и развития, что требовало особого наблюдения и разработки методологии лечения и в постнеонатальном периоде. Кроме того, было важно понять, как эти дети развиваются, обучаются, чем болеют, насколько возможна их социальная интеграция [1, 2].

На сегодня в мире существует система специализированных центров, имеющих различную организацию и статус (от перинатальных центров с педиа-

трической службой до специализированных клиник развития) [3]. Система трехступенчатого сопровождения детей высокого риска, в частности глубоконедоношенных, именуемая в англоязычной литературе follow-up (англ. — сопровождение, наблюдение) и принятая во всем мире как наиболее эффективная по минимизации тяжести последствий [3–7], включает преемственность этапов медицинского наблюдения: родильное отделение, в том числе реанимационно-неонатальная служба (1-й этап), отделение выхаживания (2-й этап) и последующее катамнестическое наблюдение (3-й этап).

Основной смысл и необходимость подобных учреждений заключаются в том, что при выписке из перинатального центра невозможно точно знать, у каких детей могут возникнуть проблемы со здоровьем и развитием [1, 3]. Опыт показывает, что некоторые дети, имевшие проблемы в период новорожденности, в дальнейшем развиваются нормально и, напротив, другие дети, у которых в неонатальном периоде не было неврологических отклонений, могут иметь различные нарушения (задержка формирования двигательных навыков, расстройства питания, сна и т.д.), а у части детей будет диагностирована тяжелая задержка развития. Но в каждом из случаев исход может быть улучшен ранним вмешательством: диагностикой, своевременным лечением и реабилитацией [4, 5].

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:10–14

Адрес для корреспонденции: Зиборова Мария Игоревна — аспирант Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра

Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. Центра
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Педиатрические аспекты глубокой недоношенности имеют столь же актуальное значение, так как соматическое неблагополучие снижает нейропластические возможности мозга и соответственно ухудшает прогноз развития ребенка [3, 8]. В связи с этим основным вопросом становится профессиональная квалификация специалистов, работающих в follow-up отделениях. Свойственные раннему возрасту состояния, как-то: анемия, рахит, функциональные особенности желудочно-кишечного тракта, ортопедическая и респираторная патологии, — требуют грамотного профильного ведения и адекватной коррекции, в частности, ухода от полипрагмазии и ятрогении в пользу систематизированного поэтапного сопровождения ребенка и его семьи [3–5]. Являясь, безусловно, разделом педиатрии, направление follow-up в практическом смысле требует узкой врачебной специализации, базирующейся на знаниях неонатологии, неврологии, нутрициологии, особенностей развития детей и т.д. с учетом комплекса взаимосвязанных вышеуказанных проблем у недоношенного ребенка [1, 3].

Во всем мире подобные учреждения вносят огромный научно-практический вклад в понимание траектории развития и особенностей здоровья недоношенных детей [1, 7]. Научные исследования позволили сформулировать методологическую основу «щадящего подхода» исходя из актуальных возможностей ребенка, прироста его психомоторных навыков, а не из анамнеза и риска реализации патологии [1, 8]. Кроме того, ведется непрерывная и многосторонняя, а в ряде зарубежных клиник — многоцентровая исследовательская работа, которая выявляет клинические закономерности формирования психомоторных навыков, созревания зрительной и слуховой функции, электрофизиологических особенностей нервной системы и т.д. [8–13] у недоношенных детей различного гестационного возраста, в том числе перенесших тяжелое перинатальное поражение ЦНС — внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярную лейкомаляцию, постгеморрагическую гидроцефалию. Именно по итогам клинко-исследовательской работы подобных центров сформировался подход к недоношенности не как к болезни, а состоянию с длительным периодом влияния и необходимостью коллегиального медико-психолого-педагогического подхода к вопросам обучения, развития и медицинского сопровождения детей [14–17].

Подобный междисциплинарный клинический подход позволяет разносторонне оценить развитие ребенка, ответить на вопросы, что происходит с ребенком и как происходящее отразится на его будущем и требует включения в систему follow-up бригаду специалистов-единомышленников [2]:

- врач (педиатр-неонатолог), медицинская сестра;
- нутрициолог;
- специалисты по детскому развитию (в том числе детский психолог);

- детский физиотерапевт-массажист;
- социальный работник;
- врачи-специалисты (невролог, окулист, аудиолог и т.д.).

По показаниям осуществляются: направление ребенка к другим специалистам, обучение и психологическая поддержка родителей, консультации для врачей первичного звена по наблюдению за такими детьми.

Анализ данных обследования детей в междисциплинарном исследовании [18] позволил авторам прийти к весьма значимым выводам:

«...По мере накопления данных о глубоконедоношенных детях мы убеждаемся в том, что их здоровье и развитие не определяются преимущественно гестационным сроком и массой при рождении, а множественными взаимодействующими компонентами здоровья и контекстом развития со всем комплексом динамических влияний».

На сегодня наблюдается отчетливое смещение акцентов с медицинской компоненты в сторону междисциплинарной, медико-психолого-педагогической оценки возможностей этих детей. «Одной из ключевых стратегий для понимания рисков и потенциала здоровья этих детей является обследование их поведенческих, социально-эмоциональных и адаптивных возможностей».

Особое внимание исследователей в последние годы уделяется социально-экономическому и образовательному статусу семьи (фактор окружения) как важнейшему в развитии и здоровье преждевременно рожденных детей. Исследования свидетельствуют: низкий уровень образования матери, как правило, предопределяет более низкое когнитивное развитие глубоконедоношенного ребенка. Именно эти дети выпадают из исследовательского поля зрения (вследствие потери связи с родителями или их отказа от участия в исследовании), что чаще обусловлено неоптимальными (менее благоприятными) исходами их развития. Эта ситуация создает «порочный круг» с недостаточной эффективностью диагностики и коррекции здоровья и развития ребенка.

Идеология оценки индивидуальных и популяционных характеристик здоровья ребенка в рамках биопсихосоциального подхода отражена, в частности, в концепции ВОЗ [19] — Международная классификация функциональных нарушений и здоровья (International Classification of Functioning Disability and Health, ICF), которая оценивает здоровье/ограниченные возможности по четырем позициям: 1) функции и строение тела (статус здоровья, хроническая патология, неврологический и психологический статус); 2) активность и задействованность (activities and participation): интеллект и обучение, принятие решений, самообслуживание и личная жизнь, учебные успехи, дружба, социальные группы, досуг и отдых; 3) социально-экономический статус; 4) индивидуальные

параметры (пол, обеспечение образовательными материалами) [18]. Применительно к глубоконедоношенным детям она показала свою эффективность в комплексной оценке функционального уровня в различном возрасте, начиная со второго года жизни, далее в возрасте 3–5 лет до подросткового периода в 17 лет [18, 20, 21].

Современные исследования и клиническая практика показывают, что для глубоконедоношенных детей риски нарушений меняются с течением времени: от первого года фактического и скорректированного возраста (12–15 мес) с наибольшим риском неблагоприятных моторных исходов до второго–третьего года жизни, когда краеугольным камнем становятся когнитивные функции (мышление, освоение навыков через подражание, обучаемость). Индивидуальную траекторию и отклонения в развитии тех или иных функций — крупной и мелкой моторики, двигательной координации, сенсорики и речи, мышления, социальных навыков самообслуживания и коммуникации — дает возможность оценить и скорректировать лишь систематическое наблюдение за ребенком в декретированные сроки — 4, 8, 12, 18, 26 и 48 мес [2, 4, 5].

По мере роста численности практически здоровых глубоко недоношенных детей за последние годы возникла необходимость переосмысления/переоценки параметров их здоровья в целостном понимании траектории развития глубоконедоношенного ребенка на протяжении периода детства. Все это находит отражение в следующих актуальных вопросах.

Какова роль и вклад глубокой недоношенности *per se* в развитие и здоровье ребенка?

Существуют ли объективные особенности соматического, неврологического и психологического здоровья, которые бы влияли на дальнейшую жизнь, учебу и перспективы этих детей по завершении критического периода выхаживания и по мере сравнения в психомоторном развитии данной группы детей с доношенными сверстниками на втором–третьем году жизни?

Конечно, на многие вопросы ответы уже получены: установлены риски и протективные факторы для отдаленных последствий перинатального периода, например, в масштабе популяционного сравнения доказано негативное влияние малой гестационной массы, длительной искусственной вентиляции легких, бронхолегочной дисплазии на когнитивное, моторное и речевое развитие детей вплоть до 8 лет [18, 22].

Вместе с тем отдаленные перспективы этих детей по соматическому, неврологическому благополучию, социальной адаптации нуждаются в организационном совершенствовании системы follow-up, в частности за счет увеличения длительности наблюдения [15, 23, 24]. На сегодня длительность медико-психолого-педагогического сопровождения глубоконедоношенных детей имеет особенности в каждой конкретной

стране. Например, в Португалии система педиатрического наблюдения за такими детьми ограничена возрастом 5 лет, что соответствует началу школьного обучения [25]. Законом о структурированной схеме наблюдения за недоношенными детьми в Бельгии рекомендован возраст до 8 лет; в Чехии наблюдению подлежат только дети, рожденные с массой до 1500 г, несмотря на обращения экспертов о необходимости дальнейшей финансовой поддержки и расширенного долгосрочного сопровождения с целью терапии и профилактики возможных осложнений недоношенности в раннем возрасте (по данным доклада Европейской организации заботы о новорожденных детях EFCNI) [26]. В большинстве европейских стран период наблюдения ограничен скорректированным возрастом 2 лет; при этом даже в странах с высоким уровнем дохода населения и развитой социальной политикой система наблюдения за глубоконедоношенными детьми вызывает нарекания и следующие пожелания для совершенствования со стороны как родителей, так и профессионалов здравоохранения [26]:

Создание эффективной системы профилактики преждевременных родов на национальном уровне, как наиболее продуктивной и перспективной меры (для улучшения здоровья детей и по экономическим соображениям).

Увеличение длительности наблюдения, поскольку декретированные сроки финансируемого государством сопровождения слишком малы, а проблемы, возникающие позднее (соматические, неврологические, психоэмоциональные, педагогические трудности и т.д.), объективно требуют совершенствования схемы сопровождения. Так, проект долгосрочного наблюдения за экстремально недоношенными детьми, предложенный Министерством здравоохранения Италии, предусматривал сопровождение детей и семей до 14 лет.

Создание национальных руководств и рекомендаций как для госпиталей (обучение персонала и соответствующее техническое оснащение, равномерная региональная доступность этой помощи), так и для родителей и семей по вопросам раннего развития детей, а также риска отдаленных осложнений и алгоритмов определения нарушений. Подтверждением подобной острой необходимости служит активное родительское движение в поддержку финансирования указанных программ перед правительством (Нидерланды, Германия, Италия, Испания, Россия и т.д.).

Организация равномерной региональной сети медицинских учреждений, осуществляющих программы follow-up для недоношенных детей.

Более слаженная координация между медицинскими учреждениями.

Создание единых баз данных в отношении глубоконедоношенных детей для сравнительного факторного анализа вклада недоношенности, заболевае-

мости и экономических показателей в долгосрочной перспективе (Франция).

Таким образом, круг обозначенных вопросов демонстрирует, что организационно-практические и научные

аспекты большой темы рождения и сопровождения глубоко недоношенного ребенка и его семьи — не вполне решенная проблема как во всем мире, так и в отечественной педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sauve R., Lee S.K.* Neonatal follow-up programs and follow-up studies: Historical and current perspectives. *Paediatr Child Health* 2006; 11: 5: 267–70.
2. *Сафина А.И., Лутфуллин И.Я., Рыбкина Н.Л.* Последующее наблюдение недоношенных в Клинике развития Университета Эмори (США). *Вестн соврем клин мед* 2013; 1: 6: 86–90. (Safina A.I., Lutfullin I.Y., Rybkina N.L. Follow-up of premature in progress clinic Emory University (USA). *Vestn Sovrem Klin Med* 2013; 1: 6: 86–90.)
3. *Сахарова Е.С., Кешисьян Е.С., Иванова Е.Л. и соавт.* Тактика ведения глубоконедоношенных детей в амбулаторно-поликлинической сети. Лекция для врачей. М 2007; 109. (Saharova E.S., Keshishyan E.S., Ivanova E.L. et al. Management of very preterm children follow-up in the out-patient and polyclinic network. Lecture for doctors. Moscow 2007; 109.)
4. *Keshishyan E., Sakharova E., Ziborova M.* Follow-up service for high-risk neonates in Russian Federation. 3rd International Congress of UENPS 2012, 14–17 Nov, Porto, Portugal, 2012; 088.
5. *Keshishyan E., Sakharova E., Alyamovskaya G. et al.* Follow-up service for premature infants with very low birth weight in Russian Federation. 6th Europaediatrics (The RCPCH Annual Conference) 5–8 June 2013, Glasgow, UK, 2013; 053.
6. *Курносоев Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н. и др.* Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоконедоношенных детей. *Детская больница* 2013; 2: 3–5. (Kurnosov Y.V., Merslova N.B., Vinokurova L.N. et al. Results of long-term observation over very preterm infants health status. *Detskaya bol'nitsa* 2013; 2: 3–5.)
7. *Потапова М.В., Сафина А.И., Малова А.А. и др.* Этапность оказания медицинской помощи недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в условиях городской детской больницы. *Вестн соврем клин мед* 2013; 6: 1: 95–7. (Potapova M.V., Safina A.I., Malova A.A. et al. Phasing of medical care to preterm infants with extremely low and very low birth weight in an urban children's hospitals. *Vestn Sovrem Clin Med* 2013; 6: 1: 95–7.)
8. *Сахарова Е.С.* Становление психомоторных функций и прогнозирование отклонений в развитии глубоконедоношенных детей на 1–2-м году жизни. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М., 2003; 25. (Saharova E.S. Formation of psychomotor function and prediction of developmental abnormalities in very preterm infants. *Avtoref. diss.* ... k.m.n. Moscow, 2003; 25.)
9. *Скрипач П.П.* Прогнозирование и профилактика тяжелых исходов ретинопатии недоношенных. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М 2004; 25 (Skripets P.P. Prognosis and prophylaxis of severe outcomes for rethinopathy of prematurity. *Avtoref. diss.* ... k.m.n. Moscow 2003; 21.)
10. *Семина Г.Ю.* Формирование речевой функции и созревание слухового ответа у недоношенных детей различного гестационного возраста в норме и при гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М 2007; 27. (Syomina G.Y. Formation of speech and maturation of auditory response in very preterm infants of different gestational age normally and in hypoxic-ischemic brain injury. *Avtoref. diss.* ... k.m.n. Moscow 2003; 21.)
11. *Иванова Е.Л.* Клинические и электроэнцефалографические критерии прогноза последствий перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М 2004; 27. (Ivanova E.L. Clinical and electroencephalographic prognostic criteria for periventricular leukomalacia in very preterm. *Avtoref. diss.* ... k.m.n. Moscow 2003; 27.)
12. *Бердникова Е.К.* Функциональные кишечные колики и их коррекция у детей первых месяцев жизни. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М 2011; 27 (Berdnikova E.K. Functional infantile colic and its correction in first months of infants' life. *Avtoref. diss.* ... k.m.n. Moscow 2003; 27.)
13. *Алямовская Г.А., Кешисьян Е.С.* Нарушения физического развития и возможности их коррекции у глубоконедоношенных детей с признаками энергодифицита на фоне вторичной карнитиновой недостаточности. *Consillium Med Педиатрия* 2013; 4: 5–11. (Alyamovskaya G.A., Keshishyan E.S. Physical growth disorders and ways of correction in very preterm infants with signs of energetic deficiency with underlying secondary carnitine insufficiency. *Consillium Med Peditria* 2013; 4: 5–11.)
14. *Байкова Л.Ф.* Состояние здоровья и психосоциальный статус детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. Уфа, 2011; 26. (Baykova L.F. State of health and psychosocial status in preschool-aged children born preterm. *Avtoref. diss.* ... k.m.n. Ufa 2011; 26.)
15. *Dall'oglio A.M., Rossiello B., Coletti M.F. et al.* Do healthy preterm children need neuropsychological follow-up? Preschool outcomes compared with term peers. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 10: 955–961.
16. *Delobel-Ayoub M., Arnaud C., White-Koning M. et al.* EPIPAGE Study Group. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics* 2009; 123: 6: 1485–1492.
17. *Ziborova M., Keshishyan E., Sakharova E. et al.* Delayed neurodevelopmental outcomes in pre-/early school-aged VPT/VLBW children. Is there a need for modification of VPT/VLBW children follow-up in pre-/early school-age? XXIV European congress in Perinatal Medicine. Florence, 4.06-7.06, 2014; https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/b2c17f3fab4b6da3c0bbf9097b72c1cc_ECPM14-WEB-FinalProgram_def.pdf
18. *Sullivan M.C., Miller R.J., Msall M.E.* 17-year outcome of preterm infants with diverse neonatal morbidities: part 2, impact on activities and participation. *J Spec Pediatr Nurs* 2012; 17: 4: 275–87.
19. WHO: International Classification of Functioning Disability and Health (ICF). Resolution WHA 54.21, 2001; www.who.int/classifications/icf/en/
20. *Giovannetti A.M., Raggi A., Leonardi M. et al.* Usefulness of ICF-CY to define functioning and disability in very low birth weight children: a retrospective study. *Early Hum Dev* 2013; 89: 10: 825–831.
21. *Msall M.E., Sullivan M.C., Park J.J.* Pathways of risk and resilience after prematurity: Role of socioeconomic status. In: R. Nostari, R. Murray, M. Hack (eds). *Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Birth from Childhood to Adult Life*. Cambridge, UK: Cambr Univers Press, 2010; 224–236.
22. *Short E.J., Kirchner L., Asaad G.R. et al.* Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: Analysis using a severity-base classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 11: 1082–1087.

23. Hallin A.L., Hellström-Westas L., Stjernqvist K. Follow-up of adolescents born extremely preterm: cognitive function and health at 18 years of age. *Acta Paediatr* 2010; 99: 9: 1401–1406.
24. van der Pal-de Bruin K.M., van der Pal S.M., Verloove-Vanhorick S.P., Walther F.J. Profiling the preterm or VLBW born adolescent; implications of the Dutch POPS cohort follow-up studies. *Early Hum Dev* 2015; 91: 2: 97–102.
25. Papageorgiou A. IUGR: The Obstetrical Challenge and the Neonatal Outcome. 3rd UENPS Congress Portugal, Porto, Nov 14–17, 2012; P85.
26. EFCNI report. Too little, too late? Why Europe should do more for preterm infants. Country Highlights EFCNI report, 2010; http://www.efcni.org/uploads/media/country_highlights_EFCNI_benchmarking_report_2010-1.pdf

Поступила 17.08.15

Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Е.А. Гордеева

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва

Milk fat globule membrane: Innovation discoveries just for today

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva, E.A. Gordeeva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Пересматриваются существовавшие ранее требования к продуктам питания для младенцев с учетом новых результатов исследования состава и свойств грудного молока. Необходимость перевода детей на искусственное вскармливание требует совершенствования производства продуктов и их максимального приближения к составу молока кормящей женщины. Особый интерес привлекает возможность оптимизации жирового компонента молочных смесей для вскармливания здоровых детей. Ранее процесс адаптации жирового компонента молочных смесей был направлен на обогащение продуктов незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами за счет полного удаления молочного жира и введения в смесь комплекса растительных масел, являющихся источниками арахидоновой и докозагексаеновой кислот. Особое внимание в настоящее время обращено на так называемые «минорные» составляющие жирового компонента грудного молока, в частности, на жировые глобулы, центральная часть которых представлена гидрофобными триглицеридами, составляющими 95–98% глобулы. Остальные 2–5% глобулы представлены липидно-белковой мембраной, включающей также небольшие количества витаминов, ферментов. Данная мембрана получила название мембраны жировых глобул молока (MFGM), ее компоненты незаменимы для полноценного развития ребенка. Обогащение молочных смесей для вскармливания детей первого года жизни комплексными липидами в составе мембраны жировых глобул молока является перспективным направлением дальнейшего совершенствования производства продуктов детского питания.

Ключевые слова: дети, младенцы, ранний возраст, вскармливание, пищевое программирование, метаболизм, грудное молоко, искусственная смесь, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, арахидоновая кислота, докозагексаеновая кислота, фосфолипиды, ганглиозиды, холестерин, клеточные мембраны, компоненты мембран жировых глобул молока (MFGM), физическое и нервно-психическое развитие, зрительный анализатор.

The previous requirements for baby foods are reconsidered with regards to the novel results of an investigation of breastmilk composition and properties. The need to switch babies over to formula feeding requires that the foods should be better manufactured and brought much closer to the milk of a breastfeeding mother. The possibility of optimizing the fat fraction of milk formulas for healthy babies is of particular interest. The adaptation of the fat fraction of milk formulas was previously aimed at fortifying the foods with essential polyunsaturated fatty acids, by removing butterfat completely and adding to the formula a complex of vegetable oils that are sources of arachidonic and docosahexaenic acids. Special attention is now drawn to the so-called minor components of the fat fraction of breast milk, its fat globules in particular, the core of which is present as hydrophobic triglycerides comprising 95–98% of the globules. The remaining 2–5% of the globules is the lipid-protein membrane that also contains small amounts of vitamins and enzymes. This membrane is named milk fat globule membrane (MFGM); its components are indispensable for the adequate development of a child. To fortify milk formulas with complex lipids as a MFGM component for babies during the first year of life is a promising area for the further improvement of the manufacture of infant foods.

Key words: children, babies, infancy, infant feeding, eating programming, metabolism, breast milk, formula, long-chain polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid, docosahexaenic acid, phospholipids, gangliosides, cholesterol, cell membranes, milk fat globule membrane components, physical and neuropsychiatric development, visual analyzer.

Проблема вскармливания детей раннего возраста остается актуальной для отечественных и зарубежных исследователей. Сформировавшаяся в конце XX века концепция «пищевого программирования», согласно которой характер питания ребенка в первые годы жизни предопределяет особенности его мета-

болизма в последующем, потребовала пересмотра существовавших требований к продуктам питания, предназначенным для младенцев. Если изначально основное внимание нутрициологов было направлено на разработку продуктов, способных оптимально обеспечить детей основными макро- и микронутриентами, гарантирующими нормальные темпы роста и профилактику дефицитных состояний, то за последние двадцать лет взгляд на проблему вскармливания во многом изменился. Ведущую роль в этом отношении сыграли результаты исследования состава и свойств грудного молока, являющегося безусловным «золотым стандартом» вскармливания ребенка первого года жизни.

Состав грудного молока поистине уникален. Его ингредиенты не только способствуют оптимальному физическому и нервно-психическому развитию

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:15–21

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российская медицинская академия последипломного образования, гл. педиатр ЦФО РФ, член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN), член Европейского общества иммунологов и аллергологов (EAACI).

Дмитриева Юлия Андреевна — к.м.н., доцент той же кафедры, член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).

Гордеева Елена Анатольевна — к.м.н., врач-педиатр.

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

младенца, но и оказывают влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микрофлоры кишечника, регуляцию нормальных процессов метаболизма и профилактики ряда соматических и инфекционных заболеваний [1]. Ни одна современная молочная смесь не способна полностью воспроизвести уникальный состав грудного молока. Однако необходимость перевода на искусственное вскармливание младенцев, для которых продолжение грудного вскармливания невозможно, диктует насущную потребность совершенствования производства продуктов и их максимального приближения к молоку кормящей женщины.

Помимо адаптации смесей для вскармливания младенцев по основным макронутриентам, приоритетным направлением при их производстве является обогащение функциональными компонентами, в отношении которых убедительно показана способность благоприятно влиять на развитие ребенка и состояние его здоровья на протяжении последующих лет жизни. Исследования последних десятилетий убедительно показали значение таких компонентов, как олигосахариды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и нуклеотиды [1]. Однако дальнейшее глубокое изучение состава грудного молока определяет необходимость совершенствования продуктов детского питания. Особый интерес исследователей в настоящее время привлекает возможность оптимизации жирового компонента молочных смесей для вскармливания здоровых детей.

Содержание жира в зрелом женском молоке является величиной наиболее непостоянной и составляет (в г на 100 мл), по данным отечественных авторов, от 3,0 до 6,2 (в среднем 4,7), по данным ВОЗ — от 1,3 до 8,2 (в среднем 4,5) [2]. Основным (около 98%) компонентом жира грудного молока являются жирные кислоты, эстерифицированные главным образом в форме триглицеридов [3]. Основу структуры триглицеридов составляет глицерин, с которым связаны жирные кислоты, различные по длине цепи и количеству двойных связей. Следует отметить, что грудное молоко характеризуется относительно высоким содержанием ПНЖК, концентрация которых в зрелом женском молоке в 12–15 раз больше, чем в коровьем (0,4–0,5 г/100 мл против 0,009 г/100 мл) [2]. В организме младенца данные нутриенты не синтезируются, при этом их регулярное поступление является необходимым для реализации важнейших пластических и метаболических функций организма младенца. Наибольшее значение для детей раннего возраста имеют представители семейств ω -3 и ω -6 жирных кислот, из которых наиболее значимыми являются α -линоленовая и линолевая кислоты. В грудном молоке соотношение ПНЖК ω -6 и ω -3 классов является оптимальным и составляет от 10:1 до 7:1. Данное соотношение определяет-

ся тем, что процесс преобразования как линолевой, так и α -линоленовой кислоты требует участия одних и тех же ферментов (в частности, дельта-6-десатуразы). Избыточное количество одного из предшественников может ингибировать метаболизм другого. В частности, исследования на животных продемонстрировали, что α -линоленовая кислота оказывает подавляющее действие на метаболизм жирных кислот группы ω -6. В то же время для подавления метаболизма α -линоленовой кислоты необходимо в 10 раз больше линолевой кислоты [4, 5].

Под влиянием фермента дельта-6-десатуразы ПНЖК превращаются в длинноцепочечные ПНЖК, играющие ведущую роль в процессах развития нервной системы младенцев, становлении зрительного анализатора и системы иммунитета, регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций. Наибольшее количество исследований в отношении физиологической роли указанных соединений посвящено докозагексаеновой и арахидоновой кислотам. Эти кислоты присутствуют в клетках и тканях в составе фосфолипидов и триглицеридов, при этом докозагексаеновая кислота составляет до 2/3 жирных кислот фосфолипидов сетчатки, а обе жирные кислоты в совокупности составляют пятую часть общего количества фосфолипидов головного мозга [6, 7]. В настоящее время убедительно показано, что длинноцепочечные ПНЖК оказывают непосредственное влияние на электрофизиологические свойства цитоплазматических мембран. В частности, такие свойства, как вязкость и «текучесть» биомембраны, зависят от преобладания в ней ПНЖК класса ω -3. В комплексе с белками клеточных мембран ПНЖК образуют специальные рецепторы, воспринимающие и преобразующие сигналы из внешней среды, что определяет дальнейший метаболизм клетки. Мембранные ферменты, взаимодействуя с ПНЖК биослоя, приобретают большую стабильность и способность к осуществлению биохимических реакций. Регулирующее влияние длинноцепочечных ПНЖК на функционирование мембранных белков приобретает особое значение в структурах, обладающих высокой электрофизиологической активностью, — в ткани головного мозга и сетчатке глаза [8]. Известно, что наиболее интенсивный рост головного мозга ребенка происходит в первые два года жизни. При этом пропорционально увеличению объема головного мозга наблюдается повышение содержания докозагексаеновой кислоты в его структуре [8]. ПНЖК класса ω -3 играют особую роль в созревании и функционировании ЦНС у младенцев первых месяцев жизни, стимулируя нейрогенез, синаптогенез, миграцию нейронов, участвуя в процессе миелинизации нервных волокон. Эти ПНЖК обеспечивают нормальное развитие сенсорных, моторных, поведенческих функций за счет концентрации в синаптических мембранах и модуляции нейротрансмиссии.

Докозагексаеновая кислота в составе фосфолипидов селективно включается в структуру фоторецепторов сетчатки, составляя до 50% от общего содержания жирных кислот в мембранах наружного сегмента палочек. Эта жирная кислота играет важную роль в активации светового каскада, регулируя процесс фотохимического превращения зрительного пигмента палочек родопсина [9]. Кроме того, имеются данные, что докозагексаеновая кислота, связанная с внутренним фоторецептором, обеспечивает восполнение родопсина свежим хромофором [4].

Результаты научных исследований показывают, что длинноцепочечные ПНЖК — важные структурные компоненты мембран иммунокомпетентных клеток и могут влиять на характер межклеточного взаимодействия и способность лимфоцитов к продукции цитокинов [10].

Длинноцепочечные ПНЖК оказывают регулирующее влияние на организм ребенка благодаря тому, что являются предшественниками эйкозаноидов. К последним относятся простаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны) и лейкотриены. В организме человека эйкозаноиды обладают разносторонней физиологической активностью. Они служат вторичными мессенджерами гидрофильных гормонов, контролируют сокращение гладкой мышечной ткани (кровеносных сосудов, бронхов, матки), принимают участие в высвобождении продуктов внутриклеточного синтеза (гормонов, соляной кислоты, мукоидов), оказывают влияние на метаболизм костной ткани, периферическую нервную систему, иммунитет, передвижение и агрегацию клеток (лейкоцитов и тромбоцитов), являются эффективными лигандами болевых рецепторов, играют важную роль в развитии неспецифической системной воспалительной реакции [11].

Неслучайно, что с учетом важнейших физиологических функций длинноцепочечных ПНЖК в организме младенца и особенностей метаболизма полиненасыщенных жирных кислот грудное молоко, наряду с оптимальным соотношением ω -6- и ω -3- жирных кислот, содержит в исходном виде как арахидоновую, так и докозагексаеновую кислоту [12]. Содержание жирных кислот в грудном молоке во многом зависит от региона проживания и особенностей питания кормящей женщины. В молоке европейских женщин на долю докозагексаеновой кислоты в среднем приходится до 0,3% молочного жира, на долю арахидоновой кислоты — до 0,5% [13]. Наличие свободных длинноцепочечных ПНЖК имеет важное биологическое значение для младенца первого полугодия жизни, поскольку способность к преобразованию α -линоленовой и линолевой кислот в этом возрасте ограничена и составляет не более 50% [14].

С учетом вышесказанного процесс адаптации жирового компонента молочных смесей изначально был направлен на обогащение продуктов незаменимыми

ПНЖК. Это достигалось путем удаления молочного жира из большинства молочных смесей и введения в смесь комплекса растительных масел, являющихся основными источниками ПНЖК. Получение данных о наличии в грудном молоке длинноцепочечных ПНЖК в свободном состоянии и изучение их физиологической роли определило следующий шаг в процессе адаптации смесей — введение в состав смесей арахидоновой и докозагексаеновой кислот. Данный этап производства продуктов питания ознаменовался большим количеством исследований, многие из которых продемонстрировали преимущества смесей с включением длинноцепочечных ПНЖК относительно их влияния на развитие и состояние здоровья младенцев, находившихся на искусственном вскармливании.

В проведенных исследованиях группы детей подбирались таким образом, что одни младенцы находились исключительно на грудном вскармливании, другие — получали «классическую» искусственную смесь, а третьи — смесь, обогащенную длинноцепочечными ПНЖК. При этом проводилось сравнение параметров физического развития, метаболических и функциональных возможностей детей. Результаты исследований продемонстрировали лучшие коэффициенты психомоторного развития и показатели остроты зрения, более высокий уровень арахидоновой и докозагексаеновой кислот в плазме крови и фосфолипидах эритроцитов, а также снижение частоты инфекционных заболеваний у младенцев, вскармливаемых обогащенной смесью, по сравнению с детьми, получавшими стандартный продукт [15–18].

Дальнейшие работы и накопление большего количества данных, в ряде случаев противоречивых, позволили обобщить результаты проведенных исследований в отношении роли длинноцепочечных ПНЖК в питании младенцев первого года жизни. Результаты систематических обзоров, опубликованных в 2008–2011 гг., включивших значительное количество крупных рандомизированных исследований, не подтвердили достоверного положительного влияния арахидоновой и докозагексаеновой кислот в составе детских смесей на становление когнитивных функций и развитие зрительного анализатора младенцев [19, 20].

Полученные результаты, безусловно, не отрицают возможность обогащения современных смесей свободными длинноцепочечными ПНЖК, с учетом их доказанной физиологической роли, наличия в грудном молоке и безопасности для младенцев первого года жизни. При этом данные систематических обзоров определяют необходимость дальнейших исследований, в том числе направленных на изучение новых составляющих жирового компонента грудного молока, способных оказать благоприятное влияние на развитие и состояние здоровья ребенка первых лет жизни.

Особое внимание ученых обращено в настоящее время на так называемые «минорные» составляющие жирового компонента грудного молока. Известно, что молочный жир грудного молока структурирован и присутствует в нем в виде жировых глобул. Центральная часть жировых глобул — гидрофобные триглицериды, составляющие 95–98% глобулы. Остальные 2% глобулы представлены липидно-белковой мембраной, включающей также небольшие количества витаминов, ферментов. Данная мембрана получила название мембраны жировых глобул молока (MFGM) (рис.1).

Состав MFGM уникален, ее компоненты незаменимы для полноценного развития ребенка. Соотношение белков и липидов в мембране составляет примерно 1:1 [21]. Липидная фракция MFGM включает фосфолипиды, ганглиозиды и холестерин — составляющие жирового компонента молока, которые, к сожалению, практически утрачиваются в процессе производства молочных смесей, вследствие замещения животного жира растительным [22, 23].

По своей структуре **фосфолипиды** представляют собой комплексные липиды, имеющие в своей основе диглицерид, связанный с фосфорной группой и органическими молекулами (инозитол, холин, серин и т.п.). Как и триглицериды, фосфолипиды входят в состав клеточных мембран и являются для растущего организма источником длинноцепочечных ПНЖК, нервноной кислоты и холина. Имеются данные, что зрелое молоко содержит 85% длинноцепочечных ПНЖК в составе триглицеридов и около 15% в составе фосфолипидов [24]. При этом доказано, например, что арахидоновая кислота накапливается в тканях головного мозга преимущественно в структуре фосфолипидов [25]. Нервноная кислота — основной компонент миелина, процесс синтеза которого особенно активно протекает на протяжении первых двух лет жизни [26]. Исследования на животных продемонстрировали, что данная кислота не способна проникать через плацентарный барьер; это определяет необходимость ее поступления в постнатальном периоде с грудным молоком [27]. Холин является важным структурным компонентом клеточных мембран новорожденного. Известно, что материнские запасы холина существенно сокращаются в период беременности и лактации, что свидетельствует о высокой потребности младенца в данном компоненте с учетом ограниченных возможностей его синтеза в первые месяцы жизни [28, 29]. В составе фосфолипидов грудного молока (сфингомиелина и фосфатидилхолина) ребенок получает до 17% необходимого количества этого нутриента [30]. Имеются данные, что сфингомиелин оказывает регулирующее влияние на апоптоз, пролиферацию клеток, течение воспалительных процессов и абсорбцию холестерина в кишечнике [31].

История открытия **ганглиозидов** насчитывает порядка 100 лет. Термин «ганглиозиды» был предложен Эрнестом Кленком в конце 1930-х гг. как производное от названия клеток ганглия, из которых они впервые были выделены. Ганглиозиды в структурном отношении представляют собой гликофинголипиды, имеющие в своем составе сиаловые кислоты. Известно, что данные липиды играют важную роль в нейрогенезе, миграции нейронов, синаптогенезе и миелинизации [32]. Использование специальных методов продемонстрировало, что ганглиозиды расположены на внешней стороне пре- и постсинаптической мембран, которые принимают участие в передаче нервного импульса [33]. Из-за ферментативной незрелости синтез ганглиозидов в организме новорожденных *de novo* затруднен, что определяет необходимость постоянного поступления с грудным молоком, являющимся для новорожденного их единственным источником [34]. Попытки введения в состав смесей ганглиозидов продемонстрировали положительное влияние обогащенных смесей на когнитивное развитие детей, а также иммуномодулирующий эффект, аналогичный таковому при грудном вскармливании и выражавшийся в более высоком уровне секреторного IgA и сбалансированном соотношении Th1/Th2 у младенцев, получавших смесь [35, 36].

Холестерин служит не менее важным компонентом для развития ребенка раннего возраста. Это один из структурных элементов клеточных мембран, который участвует в формировании структур центральной и периферической нервной систем, включая миелиновую оболочку, участвует в синтезе половых гормонов и метаболизме жирорастворимых витаминов, служит основой для образования желчных кислот. Продемонстрировано, что грудное молоко содержит более высокий уровень холестерина по сравнению со стандартными молочными смесями, что определяет его более высокий уровень в сыворотке детей, получающих грудное вскармливание [37, 38]. В настоящее время показано, что высокий уровень холесте-

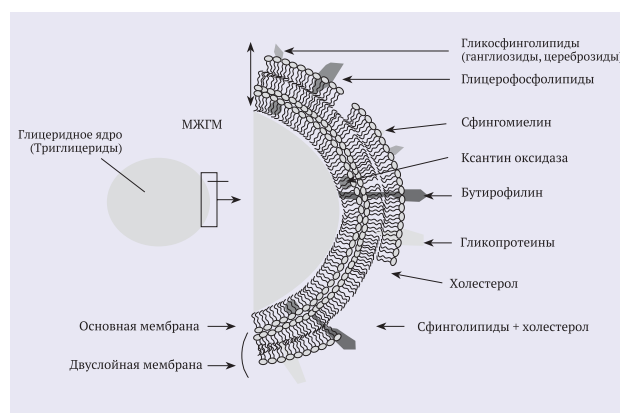


Рис. 1. Строение мембраны жировых глобул молока (MFGM).

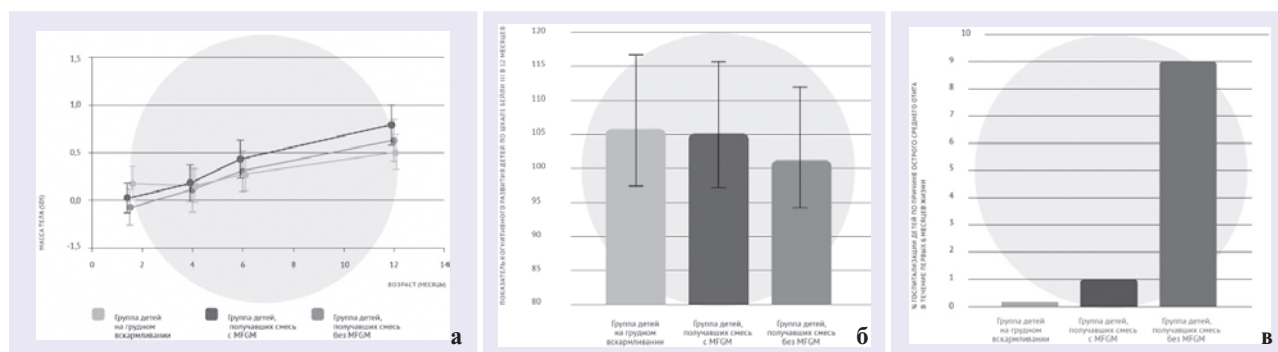


Рис. 2. Масса тела (а), когнитивное развитие (б) и частота острого среднего отита (в) у детей, вскармливаемых грудным молоком, стандартной смесью и новым обогащенным продуктом.

рина в крови у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, обуславливает профилактику гиперхолестеринемии в последующем [39]. Данное обстоятельство также определяет интерес к присутствию минимального количества животного жира в составе молочных смесей.

С учетом вышесказанного обогащение молочных смесей для вскармливания детей первого года жизни комплексными липидами в составе мембраны жировых глобул молока (MFGM) является перспективным направлением дальнейшего совершенствования производства продуктов детского питания.

В ходе многолетних исследований компании торговой марки «Semper» создан инновационный продукт для детей от 0 до 6 мес жизни **Semper Baby Nutradefense 1**, содержащий, помимо ингредиентов, присущих смесям премиум, молочный жир и компоненты MFGM: холестерин, фосфолипиды, ганглиозиды. Клиническая эффективность молочной смеси с компонентами MFGM была продемонстрирована в исследовании, включившем 240 детей, рандомизированных в зависимости от характера вскармливания на три группы (по 80 человек в каждой): основная группа получала новый обогащенный продукт,

группы сравнения были представлены младенцами, вскармливаемыми стандартной смесью и грудным молоком. В ходе исследования продемонстрировано, что показатели физического развития детей, получавших молочную смесь с компонентами MFGM, соответствовали таковым у детей групп сравнения (рис. 2, а). Коэффициенты когнитивного развития младенцев при вскармливании обогащенным продуктом приближались к уровню 7 младенцев, находившихся на грудном вскармливании, и превышали показатели детей, получавших стандартную молочную смесь без компонентов MFGM (рис. 2, б). Дополнительно было показано, что дети основной группы реже госпитализировались в стационар по поводу острого среднего отита по сравнению с детьми, получавшими стандартную молочную смесь. Частота госпитализаций детей из основной группы была сравнима с таковой у младенцев на грудном вскармливании (рис. 2, в).

Результаты настоящего исследования открывают новое перспективное направление в производстве молочных смесей для детей первого года жизни, позволяющее еще на один шаг приблизить существующие продукты к «золотому стандарту» вскармливания младенцев — грудному молоку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. *Вопр практич педиатр* 2010; 5: 4: 52–57. (Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Surkova E.N. Remote consequences of the wrong feeding of children. *Vopr praktich pediatr* 2010; 5: 4: 52–57.)
2. Питание детей первого года жизни. Часть 1. Естественное вскармливание. Под ред. В.А. Филина, Т.Г. Верещагиной. М 2003; 80. (Feeding of children of the first year of life. Part 1. Natural feeding. V.A. Filin, T.G. Vereshhagina (eds). М 2003; 80.)
3. Giovannini M., Riva E., Agostoni C. Fatty acids in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 861–77.
4. Нетребенко О.К. К вопросу о роли длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в питании детей грудного возраста. *Педиатрия* 2005; 4: 66–70. (Netrebenko O.K. To a question of a role the long-chaine polynonsaturated fatty acids in food of children of the first year of life. *Pediatriya* 2005; 4: 66–70.)
5. Киселева Е.С. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты в питании детей первого года жизни. *Педиатрия* 2008; 87: 2: 75–81. (Kiseleva E.S. Long-chaine polynonsaturated fatty acids in food of children of the first year of life. *Pediatriya* 2008; 87: 2: 75–81.)
6. Uauy R., Birch E., Birch D. et al. Visual and brain function measurements in studies of n3 fatty acid requirements of infant. *J Pediatr* 1992; 120: 168–180.
7. Farquharson J., Jamieson E.C., Abbasi K.A. et al. Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch Dis Child* 1995; 72: 198–203.
8. Lauritzen L., Hansen H., Jorgensen M. et al. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001; 40: 1–94.
9. Pleisler S.J., Anderson R.E. Chemistry and metabolism of lipids in vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983; 22: 79–131.
10. Field C.J., Clandinin M.T., Van Aerde J.E. Polyunsaturated fatty acids and T-cell function: Implications for the neonate. *Lipids* 2001; 36: 1025–1032.

11. Захарова И.Н., Суркова Е.Н. Роль полиненасыщенных жирных кислот в формировании здоровья детей. Педиатрия 2009; 88: 6: 84–91. (Zakharova I.N., Surkova E.N. Role of polyunsaturated fatty acids in formation of health of children. *Pediatriya* 2009; 88: 6: 84–91).
12. Brenna J.T., Varamini B., Jensen R.G. *et al.* Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1457–1464.
13. Koletzko B., Thiel I., Abiodun P.O. The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Pediatr* 1992; 120: S62–S70.
14. Salem N., Wegher B., Mena P., Uauy R. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 49–54.
15. Willatts P., Forsyth J.S., Dimodugno M.K. *et al.* Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998; 352: 688–691.
16. Rayon J., Carver J., Wyble L. *et al.* The fatty acids composition of maternal diet affects lung prostaglandin E2 level and survival from group B Streptococcal sepsis in neonatal rat pups. *J Nutr* 1997; 127: 10: 1989–1992.
17. Birch E.E., Garfield S., Hoffman D.R. *et al.* A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 174–181.
18. Hoffman D.R., Birch E.E., Birch D.G. *et al.* Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 540–553.
19. Simmer K., Patole S.K., Rao S.C. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000376.
20. Simmer K., Patole S.K., Rao S.C. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD000376.
21. Mather I.H., Keenan T.W. Origin and secretion of milk lipids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 3: 259–273.
22. Zeisel S.H., Char D., Sheard N.F. Choline, phosphatidylcholine and sphingomyelin in human and bovine milk and infant formulas. *J Nutr* 1986; 116: 1: 50–58.
23. Pan X.L., Izumi T. Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk and infant formulas. *Early Human Development* 2000; 57: 1: 25–31.
24. Harzer G., Haug M., Dieterich I., Gentner P.R. Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 4: 612–621.
25. Wijendran V., Huang M.C., Diau G.Y. *et al.* Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonate accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* 2002; 51: 265–272.
26. Brody B.A., Kinney H.C., Kroman A.S., Gilles F.H. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987; 46: 3: 283–301.
27. Bettger W.J., DiMichelle-Ranalli E., Dillingham B., Blackadar C.B. Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 3: 160–165.
28. Zeisel S.H., Mar M.H., Zhou Z., da Costa K.A. Pregnancy and lactation are associated with diminished concentrations of choline and its metabolites in rat liver. *J Nutr* 1995; 125: 12: 3049–3054.
29. Zeisel S.H. Choline: an essential nutrient for humans. *Nutrition* 2000; 16: 7–8: 669–671.
30. Holmes H.C., Snodgrass G.J., Iles R.A. Changes in the choline content of human breast milk in the first 3 weeks after birth. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 3: 198–204.
31. Wymann M.P., Schnitzer R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 2: 162–176.
32. McJarrow P., Schnell N., Jumpsen J., Clandinin T. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr Rev* 2009; 67: 8: 451–463.
33. Ефременко В.И., Нарбутович Н.И., Ходова Н.Ф. и др. Ганглиозиды — рецепторы бактериальных токсинов и других биологически активных веществ. Аннотированный библиографический указатель отечественной и зарубежной литературы 1976–1986 гг. Волгоград, 1988; 202. (Efremenko V.I., Narbutovich N.I., Khodova N.F. *et al.* Gangliosids — receptors of bacterial toxins and other biologically active agents. The annotated bibliographic index of russian and foreign literature 1976–1986 gg. Volgograd, 1988; 202.)
34. Украинцев С.Е., McJarrow P. Питание и развитие мозга: современные представления и взгляд в будущее. Педиатрия 2012; 91: 1: 102–106. (Ukrainsev S.E., McJarrow P. Food and development of a brain: modern representations and prospect. *Pediatriya* 2012; 91: 1: 102–106.)
35. Gurnida D.A., Rowan A.M., Idjradinata P. *et al.* Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Human Development* 2012; 88: 8: 595–601.
36. McJarrow P., Schnell N., Jumpsen J., Clandinin M.T. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr Rev* 2009; 67: 451–463.
37. Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K., Cook D.G. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2002; 110: 597–608.
38. Wu T.C., Huang I.F., Chen Y.C. *et al.* Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants. *J Chin Med Assoc* 2011; 74: 11: 511–515.
39. Owen C.G., Whincup P.H., Kaye S.J. *et al.* Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 2: 305–314.

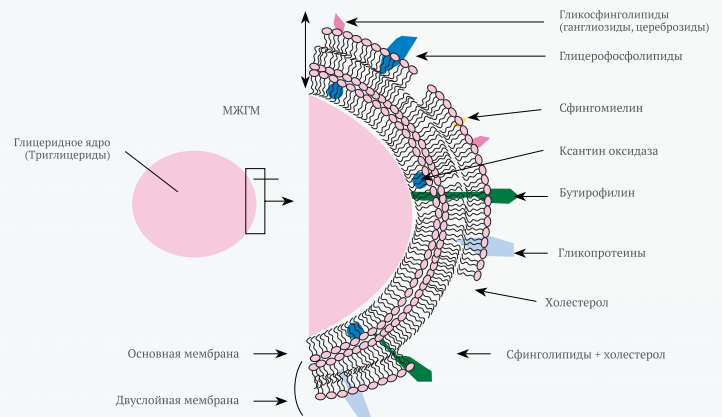
Поступила 21.09.15

Абсолютная инновация для Semper! Ещё ближе к грудному молоку!



- Semper Baby Nutrdefense 1 - новая молочная смесь с инновационной для Semper комбинацией компонентов MFGM & Milk Fat (мембрана жировых глобул молока и молочный жир).
- Компоненты MFGM & Milk Fat натуральным образом присутствуют в грудном молоке и крайне необходимы для здорового развития ребёнка.

Строение жировой глобулы молока



- Клинически доказано: использование молочной смеси с MFGM & Milk Fat снижает частоту инфекций* и достоверно увеличивает показатели когнитивного развития детей по сравнению с детьми, которые получали молочную смесь без MFGM.**



* Острый средний отит

** Timby N., DomellOf E., Hernell O., DomellOf M. Neurodevelopment, nutrition and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2014; 99(4):860-8

Запор у детей раннего возраста: диетологические и поведенческие аспекты

А.А. Тяжева, Д.В. Печкуров

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России»

Constipation in babies: Nutritional and behavioral aspects

A.A. Tyazheva, D.V. Pechkurov

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

Запоры у детей остаются одной из актуальных проблем педиатрии и детской гастроэнтерологии. Около 95% случаев приходится на функциональный запор. В статье рассмотрены основные причины появления запора у детей раннего возраста. Алгоритм ведения ребенка раннего возраста с функциональными запорами предусматривает, помимо медикаментозного лечения, коррекцию питания ребенка. Недостаток пищевых волокон в питании детей раннего возраста обуславливает развитие запоров. Именно поэтому в питании детей раннего возраста должны использоваться функциональные продукты.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, запоры, пребиотики, олигосахара, функциональное питание.

Constipation in children remains one of the topical problems of pediatrics and pediatric gastroenterology. Functional constipation accounts for about 95% of its cases. The article deals with the main causes of constipation in babies. An algorithm for the management of an infant with functional constipation involves correction of infant feeding in addition to medical treatment. Dietary fiber deficiency in infants may cause constipation. That is why functional foods should be used for infant feeding.

Key words: babies, infancy, constipation, prebiotics, prebiotics, oligosaccharides, functional feeding.

Запор — замедленное, затрудненное или систематически недостаточное опорожнение кишечника. Причины запора можно разделить на две группы: органические и функциональные. Первую группу составляют врожденные или приобретенные пороки кишечника и позвоночника, нервной системы, тяжелая соматическая патология. Доля этой группы в общей структуре мала, однако лечение запора нужно начинать с исключения органической патологии. Как правило, это не требует применения инвазивных или высокотехнологичных методов, госпитализации и доступно врачу первичного звена.

Клиническими признаками, указывающими на высокую вероятность органических нарушений как причину запора, является стойкость клинических проявлений, торпидность к терапии слабительными, в случае врожденных причин — раннее начало. Дети с органическими запорами, как правило, отстают в физическом развитии, у них увеличена окружность живота по индексу Андронеску, при пальпации нередко обнаруживаются каловые конкременты, со временем развиваются дефицитные состояния [1].

В 95% случаев запоры носят функциональный характер и являются следствием неправильного питания или пищевой непереносимости, снижения двигательной активности и поведенческих причин со

стороны как ребенка, так и родителей. Распространенность функциональных запоров особенно велика у детей раннего возраста. Так, по данным G. Iacono и соавт., она составляет 17,6%, Т.А. Садовнича приводит данные по Ставропольскому краю — 21–25%, а в Москве, согласно исследованию С.И. Эрдес, она достигает 41% [2–4].

Удобной и учитывающей возрастные особенности основой для диагностики являются Римские критерии (2006), в частности, критериями установления диагноза запора детям в возрасте до 4 лет являются: частота дефекаций менее трех в неделю; длительные задержки стула в анамнезе; эпизоды недержания кала или каломазания после того, как ребенок овладел навыками самостоятельного акта дефекации; большой объем каловых масс в прямой кишке; стул большого диаметра, наличие болей или тяжести в животе. Для диагностики функционального запора не менее двух из перечисленных симптомов должны наблюдаться в течение 1 мес [5, 6].

У детей раннего возраста частота стула зависит от типа вскармливания. Так, у младенцев, находящихся на естественном вскармливании, может отмечаться от 1 до 6 дефекаций в сутки, при искусственном вскармливании — не менее 1 раза в сутки. Отсутствие стула более суток у детей грудного возраста можно считать запором [7]. Улучшить диагностику у детей раннего возраста помогают дополнительные симптомы: эпизоды раздражительности и возбуждения, проходящие после отхождения каловых масс, видимое напряжение ребенка при дефекации (напряжение и покраснение лица, тремор рук, опорожнение стоя на носках); нередко акт

© А.А. Тяжева Алена Александровна, Д.В. Печкуров 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:22–26

Адрес для корреспонденции: Тяжева Алена Александровна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

дефекации осуществляется в необычных условиях (в ванной, в углу помещения, под столом) [1].

Для объективизации оценки формы стула широко используется Бристольская шкала. Однако у детей раннего возраста имеются существенные особенности, поэтому предложена амстердамская шкала оценки стула (шкала Беккали), которая описывает консистенцию, количество и цвет стула [8]. Частота стула также в значительной мере зависит от возраста ребенка: у детей от рождения до 1 года она уменьшается с 7–10 до 1–3 раз в сутки, а в последующие два года нижняя граница нормы колеблется от 6 до 3 раз в неделю.

Залог успешного лечения функциональных запоров в их ранней диагностике и комплексной терапии, включающей диетологические и поведенческие аспекты. По данным Н.Б. Думовой и Кручиной М.К. (2012), при ранней диагностике и начале терапии в раннем и дошкольном возрасте у 96,5% детей удается добиться эффекта, в подростковом периоде до 1/4 случаев остаются торпидными к проводимой терапии [9]. Длительно сохраняющееся нарушение опорожнения кишечника приводит к образованию «порочного круга», элементами которого являются вторичный мегаколон и мегаректум, диссинергия дефекации, анальная травма/трещина, боязнь и сознательная задержка дефекации [10–13].

Как известно, лечение запоров требует комплексного подхода с учетом возраста ребенка и течения запоров: назначение медикаментов (слабительные и вспомогательные средства), физиотерапию (включая двигательный режим), рациональную диету, различные методы психологической поведенческой коррекции, в том числе БОС¹-терапию [7, 14, 15].

Психологические и поведенческие факторы могут являться причиной запоров, начиная с первых месяцев жизни, когда они развиваются на фоне функциональных расстройств кишечника (кишечная колика и младенческая дисхезия), одной из причин которых может быть нарушение детско-родительских отношений [16]. Типичной причиной дебюта запора у ребенка в возрасте 6–18 мес является раннее и конфликтное приучение к горшку. В этом возрасте корково-подкорковая регуляция акта дефекации еще не сформирована и излишняя «воспитательная» активность со стороны близких ребенка, особенно если она сопровождается принуждением, вызывает «боязнь горшка» и психогенный запор [17].

Поступление ребенка в дошкольное учреждение изменяет его жизненный стереотип и нередко воспринимается как психологический стресс. По мнению Ю.Ф. Антропова и соавт. (2012), в большинстве случаев функциональные расстройства, в том числе запоры, имеют психогенное происхождение и характеризуются связью с психотравмирующими

факторами, чаще незначительными по силе, но повторяющимися [17]. Кроме расставания с родителями при посещении дошкольного учреждения, акту дефекации могут препятствовать некомфортные условия в туалете, непривычное для ребенка «внимание» со стороны других детей во время дефекации, отсутствие гигиенических навыков и замечания со стороны воспитателей. Особое значение эти факторы приобретают в период адаптации к детскому дошкольному учреждению. После начала посещения организованного коллектива запор развивается у 27% детей, причем у каждого пятого эта проблема формируется в ответ на стрессовую ситуацию [18].

В связи с тем что у детей младшего возраста рефлекс на дефекацию еще недостаточно стойкий, любые необычные ситуации, такие как поездки на отдых и переезд в новые условия проживания, способны привести к развитию запоров. Длительное нахождение ребенка раннего возраста в памперсах также препятствует формированию навыка дефекации. Именно поэтому после 1,5 лет необходимо выработать стойкий рефлекс на дефекацию путем высаживания ребенка на горшок в фиксированное время, лучше утром, поощрять его при удачном исходе. И.Н. Захарова рекомендует следующую схему формирования условного рефлекса на дефекацию: прием натошак холодного питья (минеральной воды, компота) или легкого слабительного, завтрак, стимуляция дефекации с помощью холодной глицериновой свечи, туалет. Для восстановления регулярности дефекаций нужно выполнение таких мер на протяжении 3–4 нед [19].

Для уменьшения влияния психогенных и поведенческих факторов прежде всего необходимо проводить разъяснительную и образовательную работу с родителями и работниками дошкольных учреждений. Предупреждение раннего высаживания ребенка на горшок, своевременное выявление расстройств дефекации в период адаптации ребенка к организованному коллективу способны привести к снижению распространенности хронических запоров. Представляется целесообразным профилактическое назначение в критические по формированию запоров периоды курсов лактулозы в пребиотических дозах с последующей их коррекцией при необходимости [7].

Еще одной весомой группой причин запоров у детей является нерациональное питание и пищевая непереносимость. Как известно, грудное молоко содержит ряд факторов профилактики запоров, к ним относятся галактоолигосахариды, преобладание в белковом составе легкоперевариваемых альбуминовых фракций, оптимальное соотношение кальция и фосфора и ряд других. В связи с этим при смешанном и искусственном вскармливании важным требованием к составу адаптированных молочных смесей является имитация профилактических свойств материнского молока [20]. По данным М.И. Дубров-

¹ Биологическая обратная связь

ской (2013), у 38% детей первого полугодия жизни дебют запоров в виде снижения частоты дефекаций и уплотнения стула был связан с переходом на искусственное вскармливание [21].

К сожалению, недостаточное внимание до последнего времени уделялось непереносимости белков коровьего молока (БКМ) как фактору формирования запоров у детей начиная с первых месяцев жизни. Причем этот механизм может запускаться и у младенцев, не получающих адаптированные молочные смеси, в этом случае белки коровьего молока могут попадать в грудное молоко при употреблении женщиной молочных продуктов, особенно в большом количестве. Патогенез БКМ-индуцированных запоров связан с развитием аллергического воспаления в стенке толстой кишки, нарушением кишечной моторики, образованием слизи, дисбиотическими расстройствами. Морфологической основой аллергического колита является лимфоцитарно-эозинофильная инфильтрация, интерстициальный отек [22]. Важно знать, что БКМ-индуцированные запоры нередко служат единственным клиническим проявлением аллергии, что затрудняет их диагностику.

Несмотря на то что типичным признаком лактазной недостаточности считается диарея, в 10–15% случаев ее маской могут быть «парадоксальные» запоры, которые развиваются из-за болевого спазма и попыток удержаться от дефекации у детей с воспалением и эрозированием перианальной области, вызванными воздействием кислых каловых масс с pH 5,0 и ниже [23]. Педиатру при обследовании ребенка с запорами обязательно нужно осматривать перианальную область, а при обнаружении воспаления более тщательно собрать анамнез и жалобы, провести исследование кала на pH и остаточные углеводы.

Недостаток в рационе пищевых волокон, обладающих пребиотическими свойствами, может вызвать развитие запора в любом возрасте. Пищевые волокна — обширная группа более или менее сложных углеводов, наиболее известные из которых — целлюлоза и гемицеллюлоза. Целлюлоза — неразветвленный полимер глюкозы, а гемицеллюлоза — полимер глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Наиболее изученными в мире пребиотическими волокнами являются инулин и олигофруктоза. Их эффект связан с устойчивостью к ферментативному и кислотному гидролизу в верхних отделах пищеварительного тракта, практически полным отсутствием возможности их переваривания в тонкой кишке, в связи с чем более чем 90% от принятой дозы попадает в толстую кишку, где выполняет ряд очень важных функций. [24]. Прежде всего это стимуляция роста численности бифидобактерий, исследованиями показано, что пребиотический индекс инулина, т.е. прирост числа бифидобактерий в единице объема содержимого толстой кишки (КОЕ/г) на единицу (г) принятого вещества составляет $4,00 \pm 0,82 \cdot 10^8$ [25].

Кроме того, это источник образования короткоцепочечных кислот в кишечнике, реализуя трофическую и защитную функции. Еще одним известным эффектом инулина и олигофруктозы является улучшение усвоения кальция [26, 27]. Пищевые волокна обладают высокой сорбционной способностью, они удерживают воду, что приводит к повышению осмотического давления в полости кишки и увеличению объема фекалий.

В заключительном документе проекта европейского проекта ENDO среди доказанных функциональных свойств олигосахаров, прежде всего фруктанов, перечисляются увеличение численности и/или активности бифидобактерий и молочнокислых бактерий в толстой кишке человека, стимулирующее действие на кишечник, увеличение всасывания кальция. По мнению экспертов, есть предварительные данные влияния фруктана инулина на липидный обмен, а исследования свойств олигосахаров весьма перспективны [28].

Учитывая перечисленные эффекты пищевых волокон, обогащение пищи инулином и олигосахарами стало актуальной задачей укрепления здоровья детей всех возрастных групп, начиная с грудного возраста. К продуктам, содержащим большое количество пищевых волокон, относятся хлеб грубого помола и с отрубями; овощи и фрукты, особенно дыня, морковь, тыква, кабачки, свекла, чернослив, инжир; овсяная крупа. Наибольшее количество пищевых волокон, более 3 г в 100 г продукта, содержится в укропе, топинамбуре (земляная груша), кураге, клубнике, малине. Количество пищевых волокон (в г), необходимое ребенку, можно приблизительно рассчитать по формуле: возраст ребенка (годы) + 5 г; диета детей в возрасте 6–12 мес должна включать 5 г пищевых волокон в сутки, а в возрасте 2 лет — 7 г [29].

Если говорить о требованиях к прикорму, особенно у детей, имеющих предрасположенность к запору или его проявления, то предпочтительно в качестве первого блюда использовать овощные, но не фруктовые пюре. Пюре в этом случае не должно содержать крахмал, рисовую муку и другие загустители, специи, консерванты, ароматизаторы и красители, которые неблагоприятно влияют на кишечную моторику. Вместе с тем при их приготовлении, благодаря современной технологии производства, должны быть максимально сохранены витаминно-минеральный состав и обеспечены приемлемые органолептические свойства [27]. Рассматриваются возможности включения в рацион смесей, содержащих клейковину бобов рожкового дерева (камедь), которая стимулирует кишечную моторику, целесообразно обогащение продуктов лактулозой, использование кисломолочных продуктов.

Одним из лидеров производства прикормов является компания ОАО «ПРОГРЕСС», выпускаю-

шая широкий ассортимент продуктов для детей раннего возраста под маркой «ФрутоНяня». Детское питание данного бренда включает гипоаллергенные продукты «Первого выбора» для введения прикорма в каждой отдельной категории: овощные, фруктовые пюре, каши, мясные пюре и соки. Также под торговой маркой «ФрутоНяня» выпускаются моно- и поликомпонентные продукты прикорма — для расширения рациона питания ребенка раннего возраста, в том числе кисломолочные продукты, такие как детские йогурты. Детские питьевые йогурты «ФрутоНяня» производятся из натурального сыра,

которое проходит строгий многоступенчатый контроль на содержание нитратов, пестицидов, генетически модифицированных организмов. Питьевые йогурты «ФрутоНяня» содержат пробиотическую культуру *Bifidobacterium lactis* Bb12 и пребиотик растительного происхождения — инулин. В рационе питания детей со склонностью к запорам могут включаться готовые к употреблению жидкие каши «ФрутоНяня», а также йогурты, обогащенные инулином, которые удобны в связи с возможностью использования в питании без дополнительных этапов их приготовления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровская М.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. Запоры у детей: современные подходы и тактика лечения. Лечащий врач 2008; 7: 28–30 (Dubrovskaja M.I., Shumilov P.V., Muhina Yu.G. Constipation in children: current approaches and treatment. Lechashij vrach 2008; 7: 28–30.)
2. Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. Dig Liver Dis 2005; 37:6: 432–438.
3. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Ревякина С.А. Запоры у детей (результаты нового российского популяционного исследования). Рус мед журн 2011; http://www.rmj.ru/articles_7524.htm (Jerdes S.I., Macukatova B.O., Revjakina S.A. Constipation in children (results of the new Russian population studies.) Rus med zhurn 2011; http://www.rmj.ru/articles_7524.htm)
4. Садовническая Т.А. Особенности клинической картины хронических запоров у детей дошкольного возраста города Ставрополя. Мат. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России 2005г. <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?group=1538&page=3> (Sadovnichaja T.A. Clinical features of chronic constipation in children of preschool age in the city of Stavropol. Proc. of the XII Congress of pediatric gastroenterologists of Russia 2005.) <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?group=1538&page=3>
5. Di Lorenzo C., Benninga M.A., Forbes D. et al. Functional gastrointestinal disorders, gastroesophageal reflux and neurogastroenterology (Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39:2: 616–625.
6. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterol 2006; 130: 1377–1390.
7. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В. и др. Проект консенсуса общества детских гастроэнтерологов «диагностика и лечение функционального запора у детей» Вopr дет диетол 2013; 11:6: 51–59. (Khavkin A.I., Belmer S.V., Gorelov A.V. et al. The project consensus of the society of pediatric gastroenterology diagnosis and treatment of functional constipation in children. Vopr det dietol 2013; 11:6: 51–59.)
8. Bekkali N., Van der Berg M., Dijkgraaf M. et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation. Pediatrics 2009; 124:6: 1108–1115.
9. Думова Н.Б., Кручина М.К. Функциональный запор у детей разных возрастных групп. Рус мед журн 2012; http://www.rmj.ru/articles_8298.htm (Dumova N.B., Krutchina M.K. Functional constipation in children of different age groups. Rus med zhurn 2012; http://www.rmj.ru/articles_8298.htm)
10. Звездкина Е.А. Рентгенодиагностика анатомо-функционального состояния толстой кишки при хронических запорах у детей. Автореф. дисс.... к.м.н. М., 2004; 19. (Zvezdkina E.A. Rentgenodiagnosis anatomical and functional condition of the colon in chronic constipation in children. Autoref. diss.... k.m.n. Moscow, 2004;19)
11. Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Жученко А.П. и др. Клинико-функциональные критерии идиопатического мегаректума. Колопроктология 2012; 1: 11–18. (Aleshin D.V., Achkasov S.I., Zhuchenko A.P. et al. Clinical and functional criteria for idiopathic megarectum. Koloproktologiya 2012; 1: 11–18.)
12. Rubin G., Dale A. Chronic constipation in children. BMJ 2006; 333: 7577: 1051–1055.
13. Цапкин А.Е., Рыжов Е.А., Ким Л.А. и др. Копростаз в неотложной хирургии. Медицинский вестник Северного Кавказа 2009; 13: 1: 98а. (Tsapkin A.E., Ryzhov, E.A., Kim L.A. et al. Coprosomas in emergency surgery. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2009; 13:1: 98а.)
14. Звягин А.А., Почивалов А.В., Черток Е.Д. Спазмолитики в терапии гастроэнтерологических заболеваний у детей: сравнительная характеристика и возможности применения. Педиатрия 2012; 91: 4: 79–83. (Zvyagin A.A., Potepalov A.V., Chertok E.D. Antispasmodics in the treatment of gastrointestinal diseases in children: comparative characteristics and applications. Pediatriya 2012; 91: 4: 79–83.)
15. Моисеев А.Б., Кольбе О.Б., Петросова С.А. и др. Применение методов биологической обратной связи в лечении сочетанных дисфункций тазовых органов у детей. Вopr дет диетол 2009; 7: 6: 23–25. (Moiseev A.B., Kolbe O.B., Petrosova S.A. et al. The Use of methods of biofeedback in the treatment of concomitant dysfunction of the pelvic organs in children. Vopr det dietol 2009; 7: 6: 23–25.)
16. Tunc V.T., Camurdan A.D., Ilhan M.N. et al. Factors associated with defecation patterns in 0–24-month-old children. Eur J Pediatr 2008; 167: 1357–1362.
17. Антропов Ю.Ф., Бельмер С.В. Запоры у детей: значение особенностей психоэмоционального статуса. РМЖ 2012; 20: 2: 48–50. (Antropov, Yu.F., Belmer S.V. Constipation in children: the value specifics of psychoemotional status. Rus med zhurn 2012; 20: 2: 48–50.)
18. Дубровская М.И., Мухина Ю.Г., Паршина П.В. и др. Особенности питания детей, страдающих хроническими запорами. Рос вестн перинатал и пед 2012; 5: 103–109. (Dubrovskaya M.I., Mukhina Yu.G., Parshina P.V. et al. Feeding habits of children with chronic constipation. Ros vestn perinatal i ped 2012; 5: 103–109.)
19. Захарова И.Н. Функциональные запоры у детей. Рус мед журн 2009; 17: 15: 988–995. (Zakharova I.N. Functional constipation in children. Rus med zhurn 2009; 17: 15: 988–995.)
20. Боклер Х.М., Киселева Е.С. Использование смесей с пребиотиками-олигосахаридами — новая концепция в питании детей раннего возраста. Вopr дет диетол 2003; 4: 1(2): 28. (Bockler J.M., Kiseleva, E.S. the Use of blends with

- prebiotics-oligosaccharide is a new concept in nutrition early childhood. *Vopr det dietol* 2003; 4: 1(2): 28.)
21. Дубровская М.И. Современное состояние проблемы функциональных расстройств пищеварительного тракта у детей раннего возраста. *Вопр соврем пед* 2012; 12: 4: 26–31. (Dubrovskaya M.I. Current state of the problem of functional disorders of the digestive tract in infants current. *Vopr sovrem ped* 2012; 12: 4: 26–31.)
 22. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Юдина О.В и др. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей. *Практич мед* 2010; 3: 42: 16–25. (Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Yudin O.V. et al. Eosinophilic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract and food Allergy in children. *Praktich med* 2010; 3:42: 16–25.)
 23. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста. *Вопр дет диетол* 2003; 1: 1: 50–56. (Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P. Modern aspects of lactase deficiency in children of early age. *Vopr det dietol* 2003; 1: 1: 50–56.)
 24. Хавкин А.И. Коррекция функциональных запоров у детей. *Рос вестн перинатол и пед* 2012; 57: 4 (1): 127–130. (Khavkin A. I. Correction of functional constipation in children. *Ros vestn perinatol i ped* 2012; 57: 4 (1): 127–130.)
 25. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137: 830S–837S.
 26. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130: 5: 1519–1526.
 27. Конь И.Я., Сафронов А.Л., Абрамова Т.В. и др. Каши с инулином в питании детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и пед* 2012; 3: 106–110. (Kon I.Ya., Safronov A.I., Abramova T.V. et al. Porridge with inulin in the diet of young children. *Ros vestn perinatol i ped* 2012; 3: 106–110.)
 28. Van Loo J., Cummings J., Delzenne N. et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr* 1999; 81: 2: 121–132.
 29. Agostoni C., Riva E., Giovannini M. Dietary fiber in weaning foods in young children. *Pediatrics* 1995; 96: 5: 1002–1005.

Поступила 21.09.15

Этиология и патогенез артериальной гипертензии при коарктации аорты

Д.С. Хапченкова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Etiology and pathogenesis of hypertension in coarctation of the aorta

D.S. Khapchenkova

M. Gorky Donetsk National Medical University

Представлена информация о врожденном пороке сердца — коарктации аорты. Изложены сведения о распространенности обсуждаемой патологии, описаны клинические симптомы и синдромы, методы диагностики и коррекции порока. Также высказаны предположения о возможных причинах сохранения артериальной гипертензии после успешно проведенной хирургической коррекции.

Ключевые слова: дети, коарктация аорты, артериальная гипертензия.

The article provides information on the congenital heart disease coarctation of the aorta. It presents data on the prevalence of the condition discussed and describes its clinical symptoms and syndromes and methods for the diagnosis and correction of the defect. The possible causes of hypertension that is preserved after successful surgical correction are also suggested.

Key words: children, coarctation of the aorta, arterial hypertension.

Коарктация аорты (шифр по МКБХ — Q25.1) — одна из распространенных врожденных аномалий развития сердечно-сосудистой системы, встречающаяся у 7,5–21,0% детей первого года жизни с врожденными пороками сердца [1–3]. Основными диагностическими критериями коарктации аорты являются артериальная гипертензия, отсутствие или ослабление силы пульсовой волны на нижних конечностях, непропорциональное развитие тела за счет преобладания верхней половины при гипотрофии нижней, мышечная слабость и зябкость нижних конечностей, гипертрофия миокарда левого желудочка [4–6].

На сегодняшний день лечение коарктации аорты — хирургическое. Без оперативной коррекции смертность на первом году жизни достигает 35%, а средняя продолжительность жизни составляет 2 года [5, 7, 8]. Различают пять периодов естественного клинического течения коарктации аорты [9, 10]. Первый, критический, ограничен первым годом жизни ребенка. В этом периоде операция показана при высокой артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, кардиомегалии, фиброэластозе. Второй охватывает возраст от 1 года до 5 лет, в этом периоде хирургическое лечение показано лишь при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, не поддающихся интенсивной медикаментозной терапии. Наиболее благоприятный для оперативной коррекции третий период, когда

ребенок достигает 6–7 лет [11, 12]. В этом возрасте даже при отсутствии нарушений самочувствия у пациента и при умеренной гипертензии коарктация аорты служит показанием к неотложной операции. Это обусловлено еще и тем, что неврологические симптомы обычно возникают во втором десятилетии жизни [13]. В четвертом периоде (15–20 лет) операция обязательна, хотя и сопряжена с большими трудностями в связи с развившимися изменениями аорты и сосудов. В пятом периоде (с 20-летнего возраста пациента) операция показана, несмотря на увеличивающийся риск послеоперационных осложнений, так как только оперативное лечение может ликвидировать или уменьшить гипертензионный синдром, который является основной причиной смертельных осложнений [2, 9, 14]. В хирургическом лечении коарктации аорты достигнуты большие успехи, однако ряд аспектов обсуждаемой проблемы не решен до сих пор. Прежде всего это артериальная гипертензия в послеоперационном периоде [11, 12, 15].

Повышенное артериальное давление относится к числу ранних и первоначально эффективных механизмов компенсации данной мальформации, однако со временем оно превращается в патогенный фактор, угрожающий формированием аневризм сосудов головного мозга и аорты, их разрывом, развитием инсульта, кровоизлиянием в сетчатую оболочку глаз, сердечной недостаточностью и др. [5, 6, 13]. Патогенез развития артериальной гипертензии до и после хирургической коррекции коарктации аорты сложен и малоизучен, несмотря на значительную частоту порока [2, 7, 9, 10].

В современной литературе в основном существуют две гипотезы, предполагающие происхождение артериальной гипертензии при коарктации аорты, —

© Д.С. Хапченкова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:27–32

Адрес для корреспонденции: Хапченкова Дарья Сергеевна — аспирант кафедры педиатрии, неонатологии и детских инфекций Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького
83003 Украина, Донецк, пр-т. Ильича, д. 16

«механическая» и «почечная». «Механическая» теория объясняет артериальную гипертензию наличием препятствия кровотоку в аорте, при этом на уровне сужения регистрируют систолический градиент давления. Систолическое давление в аорте значительно увеличено выше места сужения и его колебания зависят в основном от изменений сердечного выброса [1, 9, 16]. Повышение давления в левом желудочке в некоторых случаях бывает очень высоким (более 300 мм рт. ст.). Этому способствует и обильное развитие коллатералей между верхней и нижней половиной туловища, их суммарный просвет может превышать просвет нормальной аорты [8, 10]. Диастолическое давление в аорте также повышено, его подъем при коарктации аорты является признаком потери эластичности, склерозирования сосудов выше места сужения. В случаях нередкого сочетания коарктации аорты с открытым артериальным протоком рано развивается легочная гипертензия, которая объясняется нарастанием аортально-легочного градиента давления и большим диаметром артериального протока, что способствует тяжелому течению порока [2, 5].

Согласно «почечной» гипотезе [1, 11, 17], при коарктации аорты в связи с сужением перешейка аорты нарушен приток артериальной крови к почкам. Подобные нарушения гемодинамики в почках в условиях компенсированного порока, а тем более в стадию его декомпенсации, не могут не привести к повреждению различных тканевых компонентов и изменению деятельности этих органов. В то же время сведения о функциональном статусе почек у больных с коарктацией аорты весьма противоречивы: одни исследователи указывают на его значительные изменения [9, 11], другие не отмечают выраженных изменений [10, 17]. Так, В.В. Серов и М.А. Пальцев основной причиной артериальной гипертензии при коарктации аорты считают ишемию почек вследствие сниженного кровотока и давления в нисходящей части аорты [18]. Однако исследованиями А.В. Лебедевой [9] установлено, что у большинства взрослых больных с коарктацией аорты почечный кровоток нормальный, его адекватность поддерживается на высоком уровне за счет коллатеральных сосудов, что исключает ишемию почек. При этом у пациентов выявили повышенную активность ренина, указывающую на «заинтересованность» почек в поддержании высокого артериального давления. Вероятно, в патогенезе гипертензионного синдрома при коарктации аорты играет роль изменение пульсового давления в почечных артериях, что отражается на функции юктагломерулярного аппарата и включает вазопрессорный механизм, как при вазоренальной гипертензии. Это подтверждено результатами исследования И.С. Шорманова [11], изучавшего морфологию почек у 51 умершего с коарктацией аорты в возрасте 0–45 лет до и после

оперативной коррекции. Полученные результаты свидетельствовали о наличии гипотензии, проявившейся дистонией артерий различного калибра, развитием атрофии мускулатуры меди, склерозом средней или внутренней оболочки, а иногда и гиалинозом стенки почечных артерий. Ренальные вены характеризовались полнокровием, гипертрофией мышечных элементов стенки и ее коллагенизацией. Почечные клубочки находились в состоянии ишемии, коллапса, склероза и гиалиноза [11]. Однако остается неясным, вышеуказанные изменения первичны либо являются следствием артериальной гипертензии при коарктации аорты.

Оперативная коррекция коарктации аорты приводит к восстановлению адекватного притока крови к почкам, однако нормализация гемодинамики в ренальном кровеносном бассейне происходит на фоне ремоделированной структуры почек [5, 7, 8, 11]. Представляют интерес данные И.С. Шорманова [11] об ухудшении функционального состояния почек оперированных больных в момент выписки их из стационара. Это связано с незавершенностью адаптации почек к изменившимся условиям гемодинамики в послеоперационном периоде. Ухудшение деятельности почек регистрируют также в отдаленном послеоперационном периоде, протекающем с осложнениями в виде рекоарктации и рестеноза [19, 20]. Вероятно, это обусловлено тем, что коррекция порока имела кратковременный эффект, а рецидив сужения аорты сопровождался усилением гемодинамических нарушений. В тех наблюдениях, когда операция приводила к улучшению гемодинамики, показатели, характеризующие функциональное состояние почек, со временем восстанавливались.

Однозначного ответа на происхождение гипертензионного синдрома нет, и проблема этиологии и патогенеза артериальной гипертензии при коарктации аорты требует дальнейшего изучения.

Ранняя диагностика коарктации аорты и своевременная оперативная коррекция порока должны предотвратить или минимизировать негативные проявления гипертензии, однако результаты проведенных наблюдений показывают, что артериальная гипертензия у некоторых пациентов сохраняется и после своевременно и успешно проведенной операции [10, 13, 15]. По данным А.В. Лебедевой [9], артериальная гипертензия, которую регистрировали у 86,8% больных до операции, сохранялась у 82,9% в раннем (8–31 сут) и у 82,1% в отдаленном (в среднем 10 лет) послеоперационном периодах. А по данным Н.В. Вербовской и В.Ю. Гринштейн [6], артериальная гипертензия встречалась у 100% больных с коарктацией аорты до операции и у 54,4 % пациентов сохранялась резидуальная гипертензия через 3–10 лет после вмешательства. Причиной повышения артериального давления в 37% случаев была

рекоарктация. Однако эти исследования касаются взрослых пациентов [6, 9], данные об артериальной гипертензии у оперированных детей немногочисленны и противоречивы. В связи с этим представляет интерес анализ причин формирования и сохранения артериальной гипертензии при коарктации аорты у детей после оперативного лечения порока.

Существуют предположения о том, что коарктация аорты — не локальная проблема, а часть системной сосудистой патологии организма. Это подтверждается сочетанием в отдельных случаях коарктации аорты и патологической извитости внутренней сонной артерии [16], артерий головного мозга [13], сосудов чревного ствола [4], сужения почечных артерий [17], структурных изменений стенки аорты [14, 21].

Так, по данным эхокардиографических исследований, проведенных Д.С. Прохоровой и соавт. [14] у 19 детей в возрасте до 3 мес с коарктацией аорты перед хирургической коррекцией и в течение 1 года последующего наблюдения, доказано, что у больных были резко снижены эластические свойства стенки аорты, уменьшена ее растяжимость. Эти свойства не изменялись, несмотря на ранний возраст пациентов, в котором было выполнено оперативное лечение. Также автором проведено гистологическое исследование стенки различных участков аорты, взятых интраоперационно. Выявленные изменения в виде переплетения эластических мембран, нарушения целостности коллагеново-эластического каркаса с образованием «завихрений и водоворотов», по мнению автора, свидетельствует о том, что коарктация аорты — лишь часть системной сосудистой патологии прекоарктационных артерий, которая не может быть устранена даже при условии раннего выполнения адекватной хирургической коррекции порока. Согласно данным С.С. Тодорова [21], у детей с коарктацией аорты отмечались диспропорциональный рост сердца и сосудов, высокая частота ассоциации с другими врожденными пороками сердца, увеличение содержания коллагена I типа и уменьшение содержания коллагена III типа в участках аорты, что также указывает на системный характер поражения клеток и волокон соединительной ткани и служат проявлением ее дисплазии. Снижение эластических свойств аорты при коарктации аорты — неблагоприятный фактор, поддерживающий артериальную гипертензию, что является предположением авторов и требует дальнейших исследований [14, 21].

Аспекты, касающиеся тонкой структурной организации стенки аорты при врожденных пороках и связанных с ней особенностях регенерации после оперативного вмешательства, причины развития, морфо- и патогенез указанных выше процессов, остаются недостаточно изученными. Согласно современным представлениям, в периоде васкулогенеза аорта, как и другие сосуды, формируется из ангио-

бластов, которые впоследствии дифференцируются в эндотелиальные клетки, гладкие миоциты, клетки крови [19, 20]. Далее под влиянием VEGF-фактора (Vascular endothelial growth factor, сосудисто-эндотелиальный фактор роста) происходит формирование мелких, средних и крупных сосудов. Влияние на дифференцировку сосудов и их органотипические особенности оказывают скорость кровотока, органоспецифические свойства тканей. Контроль состояния сосудистой стенки, в том числе аорты, осуществляется двумя группами генов. Одни гены регулируют поступление сигналов к клеткам сосудов, другие определяют механическую структуру (цитоскелет, мембраны клеток, внеклеточный матрикс) [20]. С.С. Тодоров, проведя морфологический анализ состояния структурных компонентов различных отделов аорты при ее коарктации, отмечает, что в основе врожденных пороков развития аорты и мальформаций мелких сосудов лежат нарушения в строении стенок со снижением эластогенеза, характеризующиеся уменьшением количества эластических волокон, их несостоятельностью и склонностью к лизису. При коарктации аорты преобладают пролиферативные реакции гладких миоцитов, миофибробластов, фибробластов, в полулунных клапанах — мукоидный отек стромы, разволокнение эластических волокон, вплоть до их отсутствия [21]. Вышеизложенные данные свидетельствуют о возможной роли изменений строения стенки аорты в поддержании артериальной гипертензии в до- и послеоперационном периоде.

В публикациях последних лет широко обсуждается роль оксида азота в патогенезе артериальной гипертензии [19, 20, 22, 23]. При изучении эндотелиального фактора расслабления сосудов (EDRF, Endothelium-derived relaxing factor) важным открытием оказалось то обстоятельство, что EDRF представляет собой оксид азота (NO). В организме человека оксид азота образуется из аминокислоты — аргинина в результате реакции, которая катализируется ферментом, получившим название NO-синтеза. Оксид азота попадает в клетки стенок кровеносных сосудов, где действует на белки, содержащие геминное железо. Это вызывает расслабление гладких мышц сосудов, посредством чего осуществляется локальная ауторегуляция кровотока. Оксид азота регулирует расширение кровеносных сосудов, гломерулярное и медуллярное кровоснабжение и снимает напряжение с нижних мочевых путей. Ослабление действия этого механизма приводит к развитию гипертензии [19, 22].

В литературе представлены сведения о роли оксида азота в патогенезе некоторых форм артериальной гипертензии в эксперименте [23, 24] и по данным обследования взрослых больных [22]. Однако исследования, включающие количественное определение оксида азота в биологических средах у детей при заболеваниях сердца, не проводились, хотя экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии

этого соединения на сократимость и возбудимость миокарда, коронарный кровоток [24]. Есть основания полагать, что характер кардиотропных эффектов оксида азота зависит во многом от его концентрации, что требует дальнейшего изучения. Отсутствие подобного рода исследований в педиатрии обуславливает необходимость выяснения роли оксида азота в механизмах формирования вегетативной дисфункции, что стало целью исследования О.О. Жирковой [25]. На основании проведенной работы доказано непосредственное участие оксида азота как патогенетического фактора в развитии артериальной гипертензии у детей и подростков. Выявлено значительное снижение его образования у детей с артериальной гипертензией и зависимость продукции оксида азота от стабильности повышения давления при артериальной гипертензии, а также наличие корреляций между содержанием метаболитов оксида азота и основными показателями состояния сердечно-сосудистой системы у этих пациентов.

Известно, что расширение сосудов, опосредованное оксидом азота, защищает почку от последствий недостаточной перфузии. Так, физиологическая роль оксида азота в почках — это в первую очередь регуляция почечной гемодинамики, модуляция транспорта жидкости и электролитов, коррекция функции почек в ответ на действие поражающих факторов. По результатам обследования более 500 пациентов с хронической болезнью почек у всех установлено значительное снижение уровня субстрата NO-синтазы — L-аргинина: в 1,9 раза у пациентов с артериальной гипертензией; в 9,3 раза — с хроническим гломерулонефритом; в 4,6 раза — с диабетической нефропатией; в 18,5 раза — с хроническим пиелонефритом [22], что служит подтверждением роли оксида азота в «почечном» механизме развития артериальной гипертензии. Однако, несмотря на большое количество публикаций, в отечественной литературе отсутствуют сведения по определению уровня оксида азота у детей с коарктацией аорты.

Существуют данные о возможных патогенетических механизмах влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [19, 24]. Известно, что в его присутствии сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия. Гомоцистеин влияет на образование и чувствительность тканей к оксиду азота [26]. В эксперименте его инфузия приводила не только к ингибированию эффектов оксида азота, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, но и уменьшению активности экзогенного оксида азота [27]. Острая гипергомоцистеинемия вызывает на-

рушение дилатации коронарных артерий, связанное со снижением биодоступности оксида азота. Приведенные данные могут объяснять тот факт, что на фоне гипергомоцистеинемии отмечается снижение вазодилатирующего эффекта NO-содержащих препаратов, что ассоциируется с высоким риском развития артериальной гипертензии [28].

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует, что в происхождении гипертензионного синдрома у больных с коарктацией аорты имеют место оба «основных» механизма, хотя до конца не изучена роль синдрома эндотелиальной дисфункции, значение уровня гомоцистеина и оксида азота в формировании и сохранении артериальной гипертензии. Почечный генез гипертензии играет ведущую роль у взрослых больных [9], в то время как у детей основным является механический [5]. Однако, по данным Н.И. Вербовской и Ю.Н. Гринштейн [6], новорожденные с предуктальным вариантом коарктации аорты и закрывающимся открытым артериальным протоком погибают от острой почечной недостаточности, что косвенно указывает на развитие у них острой ишемии почек.

Какими бы ни были первичные механизмы, повышение артериального давления в конечном счете определяется двумя основными параметрами: сердечным выбросом и сосудистым сопротивлением, изменения которых составляют гемодинамическую основу гипертензии [1, 2, 7]. В результате повышения сердечного выброса и объема циркулирующей жидкости происходит увеличение кровотока выше уровня сужения аорты. В ответ на это возникает ауторегуляторное сужение артериол, ограничивающее избыточный приток крови. Это проявляется увеличением периферического сопротивления и повышением артериального давления. Длительно существующее повышение давления приводит к структурным изменениям в стенке артериол и «закреплению» патологических изменений [9, 11]. В условиях гипоксии почек наблюдается задержка натрия и воды в организме, что способствует повышению артериального давления и замыканию «порочного» круга. В связи с этим отмечается увеличение сердечного выброса, что в сочетании с повышенным сосудистым тонусом способствует развитию артериальной гипертензии [17, 18]. При этом наблюдается повышение активности ренина в плазме, что предполагает включение системы ренин—ангиотензин—альдостерон. Повышение активности этой системы способствует задержке жидкости в организме и вазоконстрикции, что ведет к поддержанию и дальнейшему прогрессированию гипертензии [2, 8]. В течение всей жизни больного происходит динамическое увеличение артериального давления вследствие нарастающей функциональной недостаточности коллатеральных сосудов, уменьшения эластичности сосудистой стенки и других факторов [1, 12, 14].

Стойкое повышение артериального давления у детей с коарктацией аорты в до- и послеоперационном периоде может быть признаком коморбидных состояний, проявлением почечной, эндокринной, неврологической или сосудистой патологии [4, 7, 13]. Обследование пациентов с коарктацией аорты и артериальной гипертензией предполагает выявление всех возможных причин повышения артериального давления, поскольку ранняя диагностика позволяет не только своевременно обнаружить сопутствующее заболевание, но и в ряде случаев, устранив причину, добиться излечения от гипертензии [2, 6, 10]. Основой диагностики симптоматической артериальной гипертензии является правильная интерпретация данных анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследова-

ния, что позволит выявить сопутствующие соматические заболевания [9, 13, 17].

Таким образом, несмотря на значительные успехи в хирургической коррекции коарктации аорты, проблема артериальной гипертензии не утратила своей актуальности. Гипертензионный синдром при коарктации аорты как в до-, так и в послеоперационном периоде имеет сложный патогенез и требует дальнейшего изучения, особенно в возрастном аспекте. Своевременная диагностика и хирургическая коррекция коарктации аорты, медикаментозное лечение гипертензии являются профилактикой осложнений, с ней связанных. Пациенты с коарктацией аорты и до, и после операции нуждаются в наблюдении кардиолога, педиатра или врача общей практики, в проведении самоконтроля артериального давления и при необходимости — в медикаментозной коррекции артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокоп Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М: Медицина 1990; 352. (Belokon' N.A., Podzolkov V.P. Congenital heart diseases. Moscow: Meditsina 1990; 352.)
2. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. БИНОМ: Лаборатория знаний 2009; 384. (Congenital heart diseases. The management for pediatricians, cardiologists, neonatologists. BINOM: Laboratoriya znanij 2009; 384.)
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з коарктацією аорти. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 622. Медичний індекс. Хірургія: Інформаційний бюлетень. Дніпропетровськ: ТОВ «Практика» 2008; 4: 42–43. (The clinical protocol of health care the patient with aortic coarctation. Medical index. Surgery. Dnepropetrovsk: TOV «Praktika» 2008; 4: 42–43.)
4. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Карташова О.С. и др. Абдоминальный ишемический синдром как одно из проявлений коарктации аорты у детей. Здоровье ребенка 2008; 5: 16–19. (Nagornaya N.V., Bordyugova E.V., Kartashova O.S. et al. Abdominal ischemic syndrome as one of manifestations of aortic coarctation at children. Zdorov'e rebenka 2008; 5: 16–19.)
5. Рогова Т.В., Вишнякова М.В. Клиника, диагностика и показания к хирургическому лечению коарктации аорты у новорожденных и грудных детей. Детские болезни сердца и сосудов 2005; 1: 48–54. (Rogova T.V., Vishnyakova M.V. Clinic, diagnostics and indications to surgical treatment of aortic coarctation at newborns and babies. Detskie bolezni serdtsa i sosudov 2005; 1: 48–54.)
6. Вербовская Н.В., Гринштейн Ю.И. Артериальная гипертензия у больных с коарктацией аорты. Особенности функциональной диагностики и клинической картины. Сибирское медицинское обозрение 2008; 52: 4: 64–67. (Verbovskaya N.V., Grinshteyn Yu.I. Arterial hypertension at patients with aortic coarctation. Features of functional diagnostics and clinical picture. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2008; 52: 4: 64–67.)
7. Кривопустов С.П. Проблемно ориентированная педиатрия: избранные вопросы. Клиническое руководство для врачей. Х.: Новое слово 2012; 288. (Krivopustov S.P. Problems of pediatrics: chosen questions. The clinical management for doctors. KH.: Novoe slovo 2012; 288.)
8. Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Секреты педиатрии. Пер. с англ. СПб.: Издательство БИНОМ Невский диалект 2001; 784. (Polin R.A., Ditmar M.F. Pediatrics secrets. Transl. from English. SPb.: BINOM Nevskij dialekt 2001; 784.)
9. Лебедева А.В. Резидуальная артериальная гипертензия в отдаленном послеоперационном периоде хирургической коррекции коарктации аорты. Механизмы формирования, принципы патогенетической терапии. Автореф. дис.... к.м.н. М 2006; 26. (Lebedeva A.V. Residual arterial hypertension in the remote postoperative period of surgical correction of aortic coarctation. Formation mechanisms, principles of pathogenetic therapy. Avtoref. diss.... k.m.n. Moscow 2006; 26.)
10. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Лекция для врачей. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; Приложение: 60. (Leont'eva I.V. Arterial hypertension at children and teenagers. Lecture for doctors. Ros vestn perinatol i pediater 2000; Suppl: 60.)
11. Шорманов И.С. Структурно-функциональные изменения почек при пороках развития магистральных сосудов сердца (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис.... к.м.н. М 2009; 46. (Shormanov I.S. Structurally functional changes of kidneys at malformations of the main vessels of heart (clinical and experimental study) Avtoref. diss.... k.m.n. Moscow 2009; 46.)
12. Pedersen T.A. Late morbidity after repair of aortic coarctation. Dan Med J 2012; 59: 4: 16–18.
13. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Перепеченко Ю.М., Москаленко М.А. Инсульты у детей и их причины. Журн неврол и психиатр 2003; 103: 30–35. Приложение №8 «Инсульт»: 30–35. (Evtushenko S.K., Evtushenko O.S., Perepechaenko Yu.M., Moskalenko M.A. Strokes at children and their causes. Zhurnal nevrologii i psikiatrii 2003; 103: Suppl №8 «Stroke»: 30–35.)
14. Прохорова Д.С., Нарциссова Г.П., Горбатов Ю.Н. и др. Сравнительная оценка эластических свойств аорты у новорожденных с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции. Патология кровообращения и кардиохирургия 2011; 2: 17–20. (Prokhorova D.S., Nartsissova G.P., Gorbatykh Yu.N. et al. Comparative assessment the elastic properties of an aorta at newborns from aortic coarctation before and after surgical correction. Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya 2011; 2: 17–20.)
15. Murakami T., Takeda A. Enhanced aortic pressure wave reflection in patients after repair of aortic coarctation. Ann Thorac Surg 2005; 80: 3: 5–9.

16. Сухарева Г.Э. Особенности клинического течения и адаптации гемодинамики у детей с коарктацией аорты до и после хирургического лечения. Таврический медико-биологический вестник 2008; 11: 2: 6–13. (Sukhareva G.Eh. Features of a clinical current and adaptation of haemo dynamics at children from aortic coarctation before and after surgical treatment. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2008; 11: 2: 6–13.)
17. Витворт Дж. А., Лоренс Дж. Р. Руководство по нефрологии. Пер. с англ. М: Медицина 2000; 486. (Vitvort Dzh. A., Lorens Dzh. R. Guide to nephrology. Transl. from English. Moscow: Meditsina 2000; 486.)
18. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. М: Медицина 1993; 256. (Sеров V.V., Pal'tsev M.A. Kidneys and arterial hypertension. Moscow: Meditsina 1993; 256.)
19. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res 2001; 49: 507–521.
20. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000; 9: 78–90. (Kapel'ko V.I. Extracellular matrix of a myocardium and its change at heart diseases. Kardiologiya 2000; 9: 78–90.)
21. Тодоров С.С. Патоморфологическая характеристика изменений аорты при коарктации у детей первого года жизни. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2009; 3: 73–76. (Todorov S.S. The patomorphological characteristic of changes of an aorta at a coarctation at children of the first year of life. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2009; 3: 73–76.)
22. Медведь В.И., Малахов В.А., Слободский В.А. и др. Долгожданный донатор оксида азота. Здоров'я України 2009; 13–14: 62. (Medved' V.I., Malakhov V.A., Slobodskij V.A. et al. Long-awaited donator of nitrogen oxide. Zdorov'e Ukrainy 2009; 13–14: 62.)
23. Senturk U.K., Kaputlu I., Gunduz F. et al. Tissue and blood levels of zinc, copper, and magnesium in nitric oxide synthase blockade-induced hypertension. Biol Trace Elem Res 2000; 77: 2: 97–106.
24. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. Atherosclerosis 1995; 118: 81–90.
25. Жиркова О.О. Продукция оксида азота при сосудистых дистониях и нарушениях функций сердца у детей. Автореф. дис. ... к.м.н. М 2003; 26. (Zhirkova O.O. Production of nitrogen oxide at vascular dystonias and disturbances of functions of heart at children. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow 2003; 26.)
26. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 243–254.
27. Fu W., Dudman N., Perry M., Wang X. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. Atherosclerosis 2002; 161: 1: 169–176.
28. Kahleov R., Palyzova D., Zvar K. et al. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. Am J Hypertens 2002; 15: 10: 857–864.

Поступила 14.05.15

Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей с дисплазиями соединительной ткани

Т.А. Крыганова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Specific features of urinary system diseases in children with connective tissue dysplasia

Т.А. Kryganova

Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Патология органов мочевой системы у детей с дифференцированной формой дисплазии соединительной ткани недостаточно изучена. Имеющиеся сведения крайне скудны, представлены в основном минимальным мочевым синдромом в виде ортостатической протеинурии, микрогематурии, метаболическими нарушениями, структурными (нефроптоз) и сосудистыми аномалиями (аневризмы). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани является активно изучаемой отечественными исследователями патологией. Полиорганность поражения привлекает внимание врачей многих специальностей, в том числе нефрологов. Патология органов мочевой системы в виде рецидивирующей инфекции мочевых путей, аномалий развития почек и чашечно-лоханочной системы, патология мочевого пузыря, тяжелых вариантов САКУТ синдрома часто сопровождаются проявлениями дисплазии соединительной ткани. Рядом авторов выделены маркеры поражения соединительной ткани (матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста-β и др.) для оценки склерозирующих процессов в почках. Имеются единичные работы по изучению данных маркеров при синдроме Альпорта, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, в то время как при дифференцированных формах дисплазии (синдромы Элерса–Данло, Марфана) таких данных нет.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, врожденные аномалии почек и мочевого тракта, синдром Альпорта, синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, матриксные металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста-β.

Urinary system diseases in children with differentiated connective tissue dysplasia have not been adequately investigated and the available information is extremely scarce. The diseases represent mainly minimal change disease as orthostatic proteinuria, microscopic hematuria, metabolic disturbances, structural (nephroptosis) and vascular abnormalities (aneurysms). Undifferentiated connective tissue dysplasia is an abnormality that is being actively explored by Russian investigators. Multiple organ dysfunctions attract the attention of physicians in many specialties, including nephrologists. Urinary system diseases as recurrent urinary tract infections, renal and calicopelvic malformations, bladder diseases, and severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are often accompanied by the manifestations of connective tissue dysplasia. A number of authors have identified connective tissue disease markers (matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, transforming growth factor-β etc.) to evaluate sclerotic processes in the kidneys. There are single studies of these markers in Alport syndrome or autosomal dominant polycystic kidney disease while such data on the differentiated types of dysplasia (Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome) are unavailable.

Key words: children, connective tissue dysplasia, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, Alport syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome, matrix metalloproteinases, transforming growth factor-β.

Под дисплазией соединительной ткани подразумеваются гетерогенная группа заболеваний полигенно-мультифакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Термин «дисплазия соединительной ткани» введен Р. Beighton в 1988 г. В Российской Федерации он был признан в 1990 г. на конференции в Омске. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 г., пересмотрены в 2012 и 2014 г. [1].

© Т.А. Крыганова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:33–37

Адрес для корреспонденции: Крыганова Татьяна Александровна — врач-педиатр, аспирант отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В основе формирования указанных нарушений лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим влиянием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов. Учитывая полиорганность и полисистемность поражения при дисплазии соединительной ткани, можно предположить, что число генов-кандидатов при этом превысит несколько сотен [1].

Состав компонентов внеклеточного матрикса специфичен в каждой ткани. Все компоненты внеклеточного матрикса разделяют на две большие группы: образующие волокна (коллаген и эластин) и не формирующие волокна (протеогликаны и гликопротеины) [2]. В настоящее время известно 29 типов коллагенов [3].

Соединительная ткань органов мочевой системы содержит волокна коллагенов I, III, V — VII, XVI,

XVIII типов, а также трансмембранный коллаген XVII типа [4]. Гломерулярная базальная мембрана состоит из четырех основных макромолекул: коллагена IV типа, ламинина, нидогена и гепарансульфата [4]. Коллаген IV типа является основным компонентом гломерулярной базальной мембраны, базальных мембран глаза и улитки [5].

Ламинины α_3 , β_2 и γ_1 присутствуют в зрелой гломерулярной базальной мембране [6]. В 2012 г. в гломерулярной базальной мембране был идентифицирован трансмембранный коллаген XVII типа, недостаток которого вызывает слияние ножек подоцитов на гломерулярной базальной мембране [7]. Нидогены I-го и 2-го типов связываются с коллагеном IV типа и ламинином, участвуя в формировании базальной мембраны [8]. Агрин представляет собой основной протеогликан — гепарансульфат в гломерулярной базальной мембране здоровых почек, в то время как перлекан является распространенным компонентом базальных мембран других органов [9].

Тубулярный интерстиций, как правило, состоит из коллагена I, III, V — VII и XV типов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и полисахаридов. Фиброз интерстиция является результатом чрезмерного накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса: коллагенов I, III, V, VI типов, гиалуроновой кислоты, версикана [10, 11].

Матриксные металлопротеиназы участвуют в remodelировании соединительной ткани. Установлена корреляция между изменением баланса протеолитической активности матриксных металлопротеиназ и активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ и накоплением внеклеточного матрикса [12]. В последние годы значительное внимание уделяется матриксным металлопротеиназам как сывороточным маркерам фиброза [13].

Иммуногистохимическими исследованиями подтверждена экспрессия широкого спектра матриксных металлопротеиназ (–1, –2, –3, –9, –13, –14, –24, –25, –27, –28) и их тканевых ингибиторов (–1, –2, –3) в почечной ткани здоровых людей [14, 15]. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы экспрессируются в разных структурах почки: матриксные металлопротеиназы –2, –3, –9 выявляются на протяжении всего нефрона (в клубочке, в проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле, собирательных трубках), матриксные металлопротеиназы –13, –14 и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ –1, –2 — в клубочках; матриксная металлопротеиназа –24 — в канальцах почек. Подтверждена возможность оценки воспалительных и фиброзных изменений в почке у больных с хроническим гломерулонефритом, диабетической нефропатией, синдромом Альпорта, аутосомно-доминантной поликистозной болезнью с помощью изучения системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче, в частности, матриксных металлопротеиназ

–2, –3, –9, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ –1, –2, ингибитора активатора плазминогена I-го типа [16–18]. Трансформирующий фактор роста β_1 признан ключевым медиатором в патогенезе фиброза почек [19], повышенная экскреция с мочой которого определяется у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, рефлюкс-нефропатией, хроническим гломерулонефритом [20].

Данные о распространенности дисплазии соединительной ткани разноречивы: от 13 до 65–85,4% среди лиц молодого возраста. Такой разброс данных обусловлен различными классификационными и диагностическими подходами [1, 21, 22].

Дисплазию соединительной ткани разделяют на наследственные нарушения соединительной ткани и диспластические фенотипы. Наследственные нарушения соединительной ткани (синонимы: наследственные заболевания соединительной ткани; ранее в России — дифференцированные дисплазии соединительной ткани, синдромальные дисплазии соединительной ткани) характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях — верифицированным молекулярно-генетическим диагнозом. Наследственные нарушения соединительной ткани с локализованным дефектом имеют шифр в Online Mendelian Inheritance in Man. На сегодня существуют 7 нозологических форм наследственных нарушений соединительной ткани, для которых согласованы международные критерии диагностики:

- синдром Марфана;
- синдром Элерса—Данло;
- синдром гипермобильности суставов;
- несовершенный остеогенез;
- пролапс митрального клапана;
- семейный синдром марфаноидной внешности (ранее синдром Марфана тип 2);
- MASS-синдром.

В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии и пороки) отнесены только 5 нозологических форм наследственных нарушений соединительной ткани: синдром Элерса—Данло (Q79.6), синдром Марфана (Q87.4), несовершенный остеогенез (Q78.0), синдром гипермобильности суставов (M35.7) и пролапс митрального клапана (I34.1). В настоящее время описано более 250 нарушений соединительной ткани, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса [1].

Синдром Элерса—Данло представляет собой гетерогенную группу наследственных соединительнотканых заболеваний, объединенных на основе общих клинических признаков: гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, нарушение развития скелета, сердечно-сосудистые изменения и другая симптоматика, обусловленная дисплазией соединительной ткани. Данные о частоте встречаемости синдрома значительно варьируют — от 1:100 000 до 1:10 000 [1, 23, 24]. Согласно последней классифи-

кации выделяют 6 типов синдрома Элерса–Данло: классический, гипермобильный, васкулярный, кифосколиотический, артрохалазия и дерматопраксис. По сведениям литературы, у больных с этим синдромом отмечена следующая патология со стороны органов мочевой системы: дивертикулы мочевого пузыря, нередко рецидивирующие после хирургического лечения (описаны у лиц мужского пола в возрасте от 18 мес до 49 лет при классическом, гипермобильном, кифосколиотическом и сосудистом типах), нефроптоз, ортостатическая протеинурия, микрогематурия [25]; описан случай сочетанной патологии — нефронофтиз и синдром Элерса–Данло у 16-летнего пациента [26].

При сосудистом типе синдрома Элерса–Данло возможно развитие аневризм сосудов почек. В литературе рядом авторов описаны случаи разрыва аневризм почечных артерий, приводящие к инфаркту почек [27].

Другим примером дифференцированной дисплазии соединительной ткани является синдром Марфана, в основе которого в 95% случаев лежат мутации в гене белка фибриллина 1-го типа (FBN1), расположенного на длинном плече хромосомы 15 (15q21.1). [1, 28]. Это заболевание встречается с частотой 1:5000 — 1:15 000, без расовой и половой детерминированности [1].

Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях (2010). При синдроме Марфана описаны кисты почек (существуют публикации, в которых сообщается о сочетании синдрома Марфана с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек), медулярная губчатая почка, возвратный нефролитиаз, протеинурия и микрогематурия. Морфологическая картина в нефробиоптате больных с микрогематурией и протеинурией соответствовала мезангиальной пролиферации с ранними признаками склероза, с дегенеративными изменениями артериол [29]. Описано сочетание синдрома Марфана с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [30], неполным синдромом Фанкони [31]. При синдроме Марфана высок риск внезапной смерти в связи с расслоением аорты [32]. Пациенты с синдромом Марфана могут развить терминальную почечную недостаточность из-за массивной кровопотери и выраженного ишемического поражения почек вследствие разрыва аневризм брюшной аорты и ее ветвей (в частности, почечных артерий) и/или операций на них.

В литературе нет данных о патогенетической роли металлопротеиназ и ингибиторов матриксных металлопротеиназ при синдромах Элерса–Данло и Марфана, крайне немногочисленны работы по изучению характера нарушений органов мочевой системы у пациентов с данными нозологиями.

Синдром Альпорта, являющийся примером дифференцированной дисплазии соединительной ткани почек, представляет собой гломерулопатию, в основе которой лежит мутация генов коллагена IV типа — гена COL4A5, расположенного на хромосоме Xq22,

COL4A4 и COL4A3, расположенных на хромосоме 2q36. Заболевание клинически проявляется торпидной гематурией, у части пациентов — нарастающей протеинурией, медленно прогрессирующим снижением почечных функций и нередко сенсоневральной тугоухостью и поражением органа зрения [33]. Распространенность синдрома составляет 1 на 5000—10 000 населения [34]. При заболевании отмечаются ультраструктурные изменения гломерулярной базальной мембраны в виде ее истончения, утолщения, расслоения, может наблюдаться слияние ножек подоцитов в области повреждений гломерулярной базальной мембраны [35]. Морфологически при светоптическом исследовании могут иметь место склерозирующие процессы (чаще фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефросклероз) и мезангиальная пролиферация, характерно наличие пенистых клеток в интерстиции [36].

О роли металлопротеиназ и ингибиторов металлопротеиназ при синдроме Альпорта в литературе имеются единичные сообщения. Установлено, что у детей с синдромом Альпорта уровень матриксных металлопротеиназ-2,-3, ингибитора матриксных металлопротеиназ-2, ингибитора активатора плазминогена I-го типа в крови и уровень матриксных металлопротеиназ-3/Cr, -9/Cr и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1/Cr в моче был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1/Cr мочи у детей с более выраженной суточной протеинурией (> 30 мг/кг) достоверно выше и прямо коррелирует с суточной потерей белка независимо от наличия прогрессирования. У детей с прогрессирующим течением синдрома Альпорта выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между суточной протеинурией и уровнем матриксной металлопротеиназы-2/Cr и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1/Cr в моче, между уровнем креатинина крови и матриксной металлопротеиназы-1 в крови и матриксной металлопротеиназы 10 в крови, а в группе с непрогрессирующим синдромом Альпорта — обратные между уровнем матриксной металлопротеиназы-2/Cr в моче и суточной протеинурией и скоростью клубочковой фильтрации [17].

Диспластические фенотипы, в отличие от наследственных синдромов, характеризуются более доброкачественным течением. К наиболее распространенным диспластическим фенотипам относятся: MASS-подобный фенотип, пограничный пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип. Дисплазия соединительной ткани в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: марфаноидным, элерсоподобным и неклассифицированным [1].

По данным ряда авторов, синдром дисплазии соединительной ткани наблюдается более чем у половины детей с заболеваниями органов мочевой системы [37]. В целом дисплазия соединительной ткани часто ассоциируется со следующей патологией мочевыводительной системы: нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, энурезом, аномалиями органов мочевой системы (гипоплазия, ротация, удвоение почки, врожденная аномалия почечных сосудов, дистопия почек, удвоение чашечно-лоханочной системы или мочевыводящих путей, аномалия развития мочеточников, нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), поликистозом, дивертикулезом мочевого пузыря, дисметаболической нефропатией [1, 21, 22]. Как правило, при часто рецидивирующих микробно-воспалительных заболеваниях почек выявляется высокая степень внешних и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани, врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей, в том числе тяжелые варианты САКУТ синдрома (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, врожденные аномалии почек и мочевых путей), что нередко приводит к снижению функции почек с развитием хронической почечной недостаточности [38]. Наи-

большее внимание среди проявлений САКУТ привлекают тяжелые формы пузырно-мочеточникового рефлюкса, следствием которого нередко оказывается рефлюкс-нефропатия и гидронефроз [39].

Сведения о патологической роли металлопротеиназ, ингибиторов матричных металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста- β в литературе при САКУТ-синдроме крайне скудны и в основном касаются рефлюкс-нефропатии, пузырно-мочеточникового рефлюкса. Известно, что при формировании склеротических процессов в почках у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом происходит увеличение продукции трансформирующего фактора роста TGF- β_1 в почечной ткани, больше по мере прогрессирования интерстициального фиброза у пациентов с рефлюкс-нефропатией [40].

Таким образом, распространенность заболеваний органов мочевой системы, их частая встречаемость у детей с дисплазиями соединительной ткани при отсутствии данных о клинико-функциональных особенностях течения обосновывают актуальность изучения проблемы патологии мочевой системы при моногенной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Педиатрия 2014; 93:5: 40. (The Committee of Experts pediatric group «Connective tissue dysplasia» with the Russian Society of Physicians. Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue. Algorithms for diagnostic tactics. Russian project recommendations. *Pediatrya* 2014; 93:5: 40.)
2. Järveläinen H., Sainio A., Koulou M. et al. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 2: 198–223.
3. Mandal A. Collagen Types and Linked Disorders. 2013; [http://www.news-medical.net/health/Collagen-Types-and-Linked-Disorders-\(Russian\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Collagen-Types-and-Linked-Disorders-(Russian).aspx)
4. Genovese F., Manresa Alba A., Leeming D. et al. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair* 2014; 7: 4: doi:10.1186/1755-1536-7-4.
5. Miner J.H., Baigent C., Flinter F. et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014; 86: 4: 679–684.
6. Chen Y.M. Glomerular basement membrane and related glomerular disease. *Transl Res* 2012; 160: 291–297.
7. Hurskainen T., Moilanen J., Sormunen R. Transmembrane collagen XVII is a novel component of the glomerular filtration barrier. *Cell Tissue Res* 2012; 348: 579–588.
8. Miner J.H. The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res* 2012; 318: 973–978.
9. Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1200–1207.
10. Bakun M., Niemczyk M., Domanski D. et al. Urine proteome of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin Proteomics* 2012; 9: 13.
11. Rudnicki M., Perco P., Neuwirt H. et al. Increased renal versican expression is associated with progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2012; 7: 9: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024773>.
12. Webster N.L., Crowe S.M. Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages, and their potential role in HIV-related diseases. *J Leukocyte Biol* 2006; 80: 1–15.
13. Потеряева О.Н. Матричные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. Медицина и образование в Сибири 2010; 5: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 (Poteryaeva O.N. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the development of pathological conditions. *Medicina i obrazovanie v Sibiri* 2010; 5: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449.)
14. Altemtam N., Nahas M.E., Johnson T. Urinary matrix metalloproteinase activity in diabetic kidney disease: a potential marker of disease progression. *Nephron Extra* 2012; 2: 219–232.
15. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Матричные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек (Обзор литературы). Нефрология и диализ 2008; 10; 2: 105–111. (Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Lee O.A. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease (review of literature). *Nefrologiya i dializ* 2008; 10; 2: 105–111.)
16. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Романов В.В. Мочевая экскреция матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией. Клин нефрол 2012; 5-6: 24–27. (Bondar I.A., Klimontov V.V., Romanov V.V. Urinary excretion of matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with type 1 diabetes with nephropathy. *Klin nefrol* 2012; 5-6: 24–27.)
17. Баширова З.Р., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Османов И.М. Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом

- Альпорта. Клин нефрол 2014; 4: 51–57. (Bashirova Z.R., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Osmanov I.M. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with Alport syndrome. Klinicheskaya nefrologiya 2014; 4: 51–57.)
18. Баширова З.Р., Воздвиженская Е.С., Османов И.М. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Клин нефрол 2014; 2: 61–63. (Bashirova Z.R., Vozdvizhenskaya E.S., Osmanov I.M. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Klin nefrol 2014; 2: 61–63.)
19. Yanagita M. Inhibitors/antagonists of TGF- β system in kidney fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2012; 10: 27: 3686–3691.
20. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста- β , у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке. Клин нефрол 2010; 3: 51–55. (Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. et al. Determination of urinary excretion of monocyte chemotactic protein-1 and transforming growth factor- β in patients with chronic glomerulonephritis as a method of evaluation of fibrogenesis in the kidney. Klinicheskaya nefrologiya 2010; 3: 51–55.)
21. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани (Обзор литературы). Медицина и образование в Сибири 2011; 2: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478. (Dedova V.O., Dotsenko N.Ya., Boev S.S. et al. Prevalence of connective tissue dysplasia (review of literature). Medicina i obrazovanie v Sibiri 2011; 2: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478)
22. Конюшевская А.А., Франчук М.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты. Здоровье ребенка 2012; 7: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34950>. (Konyushevskaya A.A., Franchuk M.A. Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. Pulmonary aspects. Zdorov'e rebenka 2012; 7: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34950>)
23. Nimisha K., Niranjan S.K. Ehler Danlos Syndrome: An Overview. J Chem Pharmac Res 2011; 3: 3: 98–107.
24. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семячкина А.Н. Моногенные болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло) и бронхолегочная патология. Земский врач 2010; 3: 17–22. (Shakhnazarova M.D., Rozinova N.N., Semyachkina A.N. Monogenic diseases of connective tissue (Marfan's syndrome and Ehlers Danlos) and bronchopulmonary diseases. Zemskiy vrach 2010; 3: 17–22). <http://www.ehlersdanlos.org>
26. Tarrass F., Benjelloun M., Hachim K. et al. Ehlers-Danlos syndrome coexisting with juvenile nephronophtisis. Nephrology (Carlton) 2006; 11: 2: 117–119.
27. Conway R., Bergin D., Coughlan R.J., Carey J.J. Renal infarction due to spontaneous renal artery dissection in Ehlers-Danlos syndrome type IV. J Rheumatol 2012; 39: 1: 199–200.
28. Клеменов А.В., Суслов А.С. Наследственные нарушения соединительной ткани: современный подход к классификации и диагностике (обзор). СТМ 2014; 6: 2: 128. (Klemenov A.V., Suslov A.S. Hereditary connective tissue disorders: a modern approach to the classification and diagnosis (overview). СТМ 2014; 6: 2: 128.)
29. Chow K., Pyeritz R.E., Litt H.I. Abdominal vis-ceral findings in patients with Marfan syndrome. Genet Med 2007; 9: 4: 208–212.
30. Gupta A., Gaikwad J., Khaira A., Rana D.S. Marfan syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: A novel association. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21: 754–755.
31. Udayakumar N., Sivaprakash S., Rajendiran C. A case of Marfan syndrome with aminoaciduria. J Postgrad Med 2007; 53: 214–215.
32. Cook, J.R., Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. Adv Exp Med Biol 2014; 802: 77–94.
33. Savige J., Gregory M., Gross O. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 364–375.
34. Miner J.H., Baigent C., Flinter F. et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. Kidney Int 2014; 86: 4: 679–684.
35. Beicht S., Strobl-Wildemann G., Rath S. et al. Next generation sequencing as a useful tool in the diagnostics of mosaicism in Alport syndrome. Gene 2013; 526: 474–477.
36. Потемкина А.П., Маргиева Т.В., Комарова О.В. и др. Возможности дифференциальной диагностики основных причин гломерулярной гематурии у детей. Клин нефрол 2012; 9: 3: 50–55. (Potemkina A.P., Margieva T.V., Komarova O.V. et al. The possibilities of differential diagnosis of the main causes of glomerular hematuria in children. Klin nefrol 2012; 9: 3: 50–55.)
37. Рахматуллина З.А. Соединительнотканые дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы. Автореф. дисс.... канд.мед.наук. М., 2009; 25. (Rakhmatullina Z.A. Connective tissue dysplasia in children of chronic diseases of the gastrointestinal tract and urinary tract: Avtoref. diss.... k.m.n. Moscow, 2009; 25.)
38. Минаев С.В., Павленко И.В., Чумаков П.И. и др. Проявление дисплазии соединительной ткани у детей с врожденной патологией почек и мочевыводящей системы. Медицинский вестник Северного Кавказа 2014; 9: 3: 273–274. (Minaev S.V., Pavlenko I.V., Chumakov P.I. et al. The manifestation of connective tissue dysplasia in children with congenital disorders of the kidneys and urinary system. Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza 2014; 9: 3: 273–274.)
39. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А. и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой в системы (синдром САКУТ) у детей. Клин нефрол 2013; 2: 58–64. (Ignatova M.S., Morozov S.L., Kryganova T.A. et al. Modern conceptions of congenital anomalies of the urinary congenital anomalies of the urinary system (syndrome САКУТ) in children. Klin nefrol 2013; 2: 58–64.)
40. Вялкова А.А., Зорин И.В. Роль трансформирующего фактора роста β в формировании и прогрессировании интерстициального фиброза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Бюллетень Оренбургского научного центра УРОАН (электронный журнал) 2013; 4: 1–10. <http://www.elmag.uran.ru>. (Vyalkova A.A., Zorin I.V. The role of transforming growth factor β in the formation and progression of interstitial fibrosis in children with puzyrno-ureteral reflux. Byulleten Orenburgskogo nauchnogo centra UrORAN 2013; 4: 1–10. <http://www.elmag.uran.ru>)

Поступила 01.07.15

Состояние плода и новорожденного при операции кесарева сечения у беременных с тяжелой преэклампсией при использовании различных методов анестезии

Р.Г. Багомедов, Х.М. Омарова

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ; ГБУ РД «Махачкалинский родильный дом №2», Махачкала

Fetal and neonatal status following caesarean section using different modes of anesthesia in pregnant women with severe preeclampsia

R.G. Bagomedov, Kh.M. Omarova

Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; Makhachkala Maternity Hospital Two, Makhachkala, Russia

Проведена оценка влияния спинальной анестезии и тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких на маточно-плацентарно- плодовой кровоток и состоянии новорожденных при кесаревом сечении у беременной с тяжелой преэклампсией. Женщинам 1-й группы ($n=45$) операция проводилась под спинальной анестезией, женщинам 2-й группы ($n=35$) — под тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких. Контрольную, 3-ю группу составили 50 беременных, родоразрешенных оперативным путем по различным показаниям. Выявлено, что применение спинальной анестезии по сравнению с тотальной внутривенной анестезией у беременных с тяжелой преэклампсией улучшает перинатальные исходы, что, по всей видимости, связано с благоприятным влиянием на маточно-плацентарно-плодовый кровоток при данном виде обезболивания.

Ключевые слова: беременные, новорожденные, преэклампсия, доплерография, спинальная анестезия.

The impact of spinal anesthesia and total intravenous anesthesia under mechanical ventilation on uterine-fetal-placental blood flow and neonatal status following caesarean section was evaluated in pregnant women with severe preeclampsia. Group 1 women ($n=45$) were operated on under spinal anesthesia; Group 2 ($n=35$) received total intravenous anesthesia under mechanical ventilation. A control group (Group 3) consisted of 50 pregnant women who had undergone surgical delivery for different indications. Spinal versus total intravenous anesthesia was ascertained to improve perinatal outcomes in pregnant women with severe preeclampsia, which is apparently associated with its favorable impact on uterine-placental-fetal blood flow.

Key words: pregnant women, neonates, preeclampsia, Doppler study, spinal anesthesia.

Преэклампсия представляет собой большую угрозу для жизни плода [1]. Несмотря на успехи последних лет, единственным действительно эффективным методом лечения тяжелой преэклампсии считается родоразрешение. Нарушение кровообращения, которое наблюдается при преэклампсии, является фактором риска развития фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода и ацидоза [1, 2].

Преимущества регионарной анестезии в акушерской практике сегодня не вызывают сомнения. Источником многих споров и разногласий среди анестезиологов считаются виды анестезии при кесаревом сечении. Независимо от метода родоразрешения анестезиологическое пособие при тяжелых формах гестоза всегда имеет высокую степень риска; от его адекватности и безопасности во многом зависит исход лечения для матери и плода [1, 3]. Но в современной

акушерской анестезиологии прослеживается четкая тенденция выбора метода обезболивания при преэклампсии: при умеренной преэклампсии применяется регионарная анестезия, а при тяжелой преэклампсии и эклампсии — тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [1, 4].

В проводимых исследованиях уделяется недостаточно внимания изучению внутриутробного состояния плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде при данном виде анестезии. Оценка состояния детей при рождении только по шкале Апгар явно недостаточна для полного представления о влиянии методов анестезиологического пособия на плод и новорожденного.

Цель исследования — оценка влияния спинальной анестезии и тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ на маточно-плацентарно-плодовый кровоток и состояние новорожденного при операции кесарева сечения у беременной с тяжелой преэклампсией.

Характеристика обследованных и методы исследования

Использованы результаты проспективного клинического обследования 80 беременных с тяжелой преэклампсией, родоразрешенных путем кесарева сечения. В зависимости от вида анестезии все бере-

© Р.Г. Багомедов, Х.М. Омарова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:38–41

Адрес для корреспонденции: Багомедов Руслан Гусейнович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Дагестанской государственной медицинской академии, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии Махачкалинского родильного дома №2

Омарова Халимат Магомедовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии указанного учреждения
367000 Махачкала, площадь Ленина, д. 1

менные были разделены на две группы. Женщинам 1-й группы ($n=45$) операция производилась под спинальной анестезией, женщинам 2-й группы ($n=35$) — под тотальной внутривенной анестезией с ИВЛ. С целью получения достоверных данных в исследовании приняли участие женщины с доношенным сроком беременности — 39–40 нед. Контрольную, 3-ю группу составили 50 относительно здоровых беременных, родоразрешенных оперативным путем по различным показаниям: рубец на матке, тазовое предлежание и др. Из них 30 беременным операция производилась с использованием спинальной анестезии (3А подгруппа) и 20 беременным — с использованием тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ (3Б подгруппа).

Для выявления нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилось доплерометрическое исследование правой и левой маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Для оценки гемодинамики использовали качественные параметры кровотока, так называемые «угол-независимые» индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление:

- систолиадиастическое соотношение $СДО = A/B$;
- индекс резистентности $ИР = (A - B) / A$;
- пульсационный индекс $ПИ = (A - B) / C$, где A — максимальная скорость кровотока в систолу, B — минимальная скорость кровотока в диастолу; C — средняя скорость кровотока в течение сердечного цикла.

Всем обследованным доплерометрическое исследование проводилось в два этапа. На первом этапе доплерометрию осуществляли за 10 мин до введения анестетиков, на втором этапе — через 10 мин после

введения. Критериями нарушения маточно-плацентарного кровотока определены значения систолиадиастического отношения и индекс резистентности кривых скоростей кровотока в артерии пуповины и в обеих маточных артериях. Исследование плодового кровотока проводили по общепринятым методикам в грудном отделе аорты плода и в средней мозговой артерии.

Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни. Психоневрологический статус исследовали с помощью шкалы NACS (Neurologic and Adaptive Capacity Score), которая включает пять основных блоков: 1) адаптационная способность; 2) пассивный тонус; 3) активный тонус; 4) безусловные рефлексы; 5) общий неврологический статус. Оценку проводили в первые 15 мин и через 2 ч после рождения.

Результаты и обсуждение

Результаты доплерометрической оценки маточно-плодово-плацентарного кровотока представлены в табл. 1–4. Изучение показателей кровотока показало, что в 1-й и 2-й группах до введения анестезии исходные параметры кровотока в маточных артериях соответствовали нарушениям I(A) степени, что свидетельствовало о снижении кровотока в данном комплексе на фоне централизации кровообращения и повышения параметров периферического сопротивления, которое наблюдается при тяжелой преэклампсии. В контрольной группе нарушения гемодинамики не наблюдалось.

У беременных 1-й группы (спинальная анестезия) после введения анестетиков отмечалось улучшение

Таблица 1. Допплерометрические показатели в сосудах системы мать—плацента—плод у беременных 1-й и контрольной групп (подгруппа 3А) до введения анестетиков

Сосуд	1-я группа ($n=45$)		Подгруппа 3А ($n=30$)	
	ИР	СДО	ИР	СДО
ПМА	$0,62 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,03$
ЛМА	$0,63 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,04$	$1,6 \pm 0,02$
АП	$0,67 \pm 0,02$	$2,3 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,02$
СМА	$0,74 \pm 0,02$	$5,2 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$	$4,2 \pm 0,02$

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ИР — индекс резистентности; СДО — систолиадиастическое отношение; ПМА — правая маточная артерия; ЛМА — левая маточная артерия; АП — артерия пуповины; СМА — средняя мозговая артерия.

Таблица 2. Допплерометрические показатели в сосудах системы мать—плацента—плод у беременных 2-й и контрольной групп (подгруппы 3Б) до введения анестетиков

Сосуд	2-я группа ($n=35$)		Подгруппа 3Б ($n=20$)	
	ИР	СДО	ИР	СДО
ПМА	$0,63 \pm 0,03$	$1,8 \pm 0,08$	$0,47 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,03$
ЛМА	$0,64 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,04$	$1,6 \pm 0,02$
АП	$0,68 \pm 0,01$	$2,3 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,02$
СМА	$0,73 \pm 0,04$	$5,3 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$	$4,3 \pm 0,02$

Таблица 3. Допплерометрические показатели в сосудах системы мать—плацента—плод у беременных 1-й и контрольной групп (подгруппы 3А) через 10 мин после введения спинальной анестезии

Сосуд	1-я группа (n=45)		Подгруппа 3А (n=30)	
	ИР	СДО	ИР	СДО
ПМА	0,58 ± 0,02	2,4 ± 0,03	0,47 ± 0,02	1,7 ± 0,03
ЛМА	0,57 ± 0,04	2,3 ± 0,02	0,49 ± 0,04	1,6 ± 0,02
АП	0,59 ± 0,02	2,5 ± 0,02	0,45 ± 0,02	2,1 ± 0,02
СМА	0,69 ± 0,02	4,7 ± 0,02	0,69 ± 0,02	4,3 ± 0,02

Таблица 4. Допплерометрические показатели в сосудах системы мать—плацента—плод у беременных 2-й и контрольной групп (подгруппы 3Б) через 5 мин после введения тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ

Сосуд	2-я группа (n=35)		Подгруппа 3Б (n=20)	
	ИР	СДО	ИР	СДО
ПМА	0,63 ± 0,03	2,8 ± 0,08	0,59 ± 0,02	2,9 ± 0,03
ЛМА	0,64 ± 0,03	3,2 ± 0,03	0,64 ± 0,04	2,8 ± 0,02
АП	0,66 ± 0,01	2,6 ± 0,02	0,50 ± 0,02	2,6 ± 0,02
СМА	0,74 ± 0,04	5,2 ± 0,02	0,71 ± 0,02	4,8 ± 0,02

систолиадиастолического отношения в левой маточной артерии на 9% и в правой маточной артерии на 11% ($p \leq 0,05$) по сравнению с первичными данными. Также отмечалось динамическое улучшение этого показателя в фетоплацентарном комплексе на 7,8% и улучшение гемодинамики в средней мозговой артерии на 5,9%. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния спинальной анестезии на кровоток; имело место даже некоторое улучшение гемодинами-

ки и перфузии крови, что можно объяснить общим симпатическим эффектом в зоне блокады на фоне спинальной анестезии.

У беременных 2-й группы после введения тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ отмечалось некоторое ухудшение систолиадиастолического отношения в левой и правой маточных артериях — $2,8 \pm 0,8$ и $3,2 \pm 0,1$ соответственно. Кроме того, наблюдалось динамическое ухудшение этого по-

Таблица 5. Оценка неврологического статуса детей по шкале NACS (в баллах) через 15 мин после рождения при родоразрешении с применением спинальной анестезии

Показатель	1-я группа (n=45)	Подгруппа 3А (n=30)
Адаптационная способность	8,5	9,8
Пассивный тонус	5,9	7,1
Активный тонус	5,0	7,0
Безусловные рефлексы	2,8	4,0
Общий статус	5,0	6,0
NACS	27,2	33,9

Таблица 6. Оценка неврологического статуса детей по шкале NACS (в баллах) через 15 мин после рождения при родоразрешении с применением тотальной внутривенной анестезии

Показатель	2-я группа (n=35)	Подгруппа 3Б (n=20)
Адаптационная способность	8,0	9,1
Пассивный тонус	5,0	6,9
Активный тонус	3,5	5,0
Безусловные рефлексы	2,3	3,4
Общий статус	4,9	5,6
NACS	23,7	30,0

казателя в фетоплацентарном комплексе и средние мозговой артерии — $2,6 \pm 0,5$ и $5,2 \pm 0,7$ соответственно. Все показатели доплерометрии в данной группе соответствовали нарушениям I(B) или II(A) степени, что свидетельствовало о снижении уровня кровотока в ворсинах хориона, а также об ухудшении маточно-плацентарного кровообращения.

Проведенный анализ состояния детей при рождении по шкале Апгар показал, что у подавляющего большинства новорожденных 1-й группы (спинальная анестезия) оценка соответствовала на 1-й минуте жизни 6–7 баллам, на 5-й минуте жизни — 7–7 баллам. После применения тотальной внутривенной анестезии вероятность гипоксии у плода была выше. На 1-й минуте жизни у 25 (31,2 %) новорожденных были выявлены нарушения внешнего дыхания, 18 (22,5%) детям требовалась тактильная стимуляция, 7 — (8,8%) санация верхних дыхательных путей и 5 (6,3%) — кратковременная оксигенотерапия. Нарушения внешнего дыхания на 5-й минуте жизни, проявлявшиеся учащенным поверхностным дыханием, наблюдали у 3 (3,8%) новорожденных.

При анализе неврологического статуса новорожденных по шкале NACS в первые 15 мин после рождения были получены следующие данные, (табл 5, 6). Оценка по шкале NACS у новорожденных 1-й группы, матери

которых были оперированы в условиях спинальной анестезии, составила 27,2 балла, а у детей 2-й группы получены более низкие показатели — 23,7 балла. В подгруппе А контрольной группы, где при оперативном родоразрешении применялась спинальная анестезия, показатели были в пределах нормы. Однако в подгруппе Б при использовании тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ показатели NACS у новорожденных были несколько ниже нормы (различия между подгруппами А и Б были статистически не значимы).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что у беременных с тяжелой преэклампсией использование спинальной анестезии не оказывает отрицательного влияния на маточно-плацентарно-плодовый кровоток. Наблюдается улучшение межворсинчатого кровотока, что обусловлено общей десимпатизацией в зоне блокады спинальной анестезией. При проведении тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ у данной категории беременных выявляется снижение уровня кровотока в ворсинах, а также снижение маточно-плацентарно-плодового кровотока. Применение спинальной анестезии у беременных с тяжелой преэклампсией улучшает перинатальные исходы, что, по всей видимости, связано с улучшением маточно-плацентарно-плодового кровотока при данном виде обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. М: «ГЭОТАР»-Медиа, 2010; 168. (Suhikh G.T., Murashko L.E. Preeclampsia. M: «GJeOTAR»-Media, 2010; 168.)
2. Сидорова И.С. Акушерство. Руководство для практикующих врачей. М: МИА 2013; 1058. (Sidorova I.S. Obstetrics. The management for the phisicians. M: MIA, 2013; 1058.)
3. Шифман Е.М., Куликов А.В. Клинические рекомендации по анестезии и аналгезии при гипоксии и асфиксии плода. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2014; 8: 1: 51–60. (Shifman E.M., Kulikov A.V. Clinical recommendations about anesthesia and analgeziya at a hypoxia and asphyxia of a fetus. Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli 2014; 8:1: 51– 60.)
4. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск 2003; 430. (Shifman E.M. Preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndromt. Petrozavodsk 2003; 430.)

Поступила 02.03.15

Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями

Н.Д. Гулиев, Н.Д. Рагимова

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Фараджевой, Баку, Азербайджан

Cytokine gene polymorphisms in newborn infants with intrauterine infections

N.D. Guliev, N.D. Ragimova

K. Faradzheva Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

Проведено изучение ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 у 50 новорожденных с внутриутробными инфекциями и у 76 здоровых новорожденных. Установлена связь аллельных вариантов генов этих цитокинов с уровнем их продукции. У наблюдавшихся новорожденных определена нуклеотидная последовательность промоторных участков гена ИЛ-1 β в позициях –31, +3954, –511, ИЛ-6 в позициях –174, –572, –597, ИЛ-18 в позициях –656, –137, +105 и ИЛ-10 в позициях –592, –819. Установлено, что нуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализованные в промоторах регуляторных участках генов указанных цитокинов, способствуют их влиянию на транскрипционную активность, тем самым изменяя уровень соответствующих цитокинов. Полученные данные позволяют использовать результаты определения полиморфизма генов цитокинов у новорожденных в качестве предиктора врожденной инфекции.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробные инфекции, полиморфизм гена, интерлейкин-6, интерлейкин-1, интерлейкин-1 β , интерлейкин-10, интерлейкин-18.

The association of interleukin (IL) 1 β , IL-6, IL-10, and IL-18 gene promoter region polymorphisms was investigated in 50 newborn infants with intrauterine infections and in 76 healthy neonates. The allelic variants of the genes of these cytokine were established to be related to their production levels. The examined neonatal infants showed nucleotide sequence in the promotor regions of IL1 β gene at positions –31, +3954, and –511, IL-6 at positions –174, –572, and –597, IL-18 at positions –656, –137, and +105, and IL-10 at positions –592, –819 and –1082. The single nucleotide polymorphisms (SNP) in the promotor regions the genes in the above-mentioned cytokines were found to influence their transcriptional activity, thus altering the level of the respective cytokines. The findings make it possible to use the results of identifying cytokine gene polymorphisms as a predictor of neonatal congenital infection.

Key words: neonatal infants, intrauterine infections, gene polymorphism, interleukin-6, interleukin-1, interleukin-1 β , interleukin-10, interleukin-18.

Внутриутробные инфекции — наиболее актуальные и дискуссионные проблемы современной неонатологии, так как они занимают ведущее место в причине мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости и ранней инвалидизации.

В настоящее время многие авторы отмечают значительную роль цитокинов в патогенезе развития инфекционного процесса у новорожденных, а также их информативности в прогнозе реализации инфекции [1–4]. Выработка цитокинов в ответ на различные экзогенные агенты является генетически детерминированной. Согласно последним данным различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут влиять на уровень продукции цитокинов и тем самым на характер развития и протекания иммунного ответа [5].

Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество полиморфных участков в одном гене может достигать

нескольких десятков. Они локализованы как в кодирующих участках гена — экзонах, так и в некодирующих интронах и, что особенно важно, в промоторных участках гена. Именно эти участки ДНК определяют количество белкового компонента [6–10].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов интерлейкинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 у новорожденных с внутриутробными инфекциями.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено комплексное проспективное контролируемое обследование новорожденных детей, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и патологии доношенных и недоношенных детей Научно-исследовательского института педиатрии им. К.Я. Фараджевой (Баку, Азербайджан) в 2012–2014 гг.

С целью исследования цитокинового статуса у новорожденных с вирусными и бактериальными инфекциями в сыворотке крови определялось содержание иммуноглобулинов IgM и IgG. Проводился иммуноферментный анализ (ИФА) стандартным методом с помощью набора реактивов «Human» (Германия) на анализаторе «Sirio» (Италия). Для уточнения этиологии врожденной инфекции осуществляли исследование

© Н.Д. Гулиев, Н.Д. Рагимова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:42–47

Адрес для корреспонденции: Гулиев Насиб Джафар оглу — д.м.н., проф., директор Научно-исследовательского института педиатрии Рагимова Наила Джалил гызы — к.м.н., доцент, зам.директора по науке указанного учреждения

Az 1065 Баку, ул.Басти Багирова, д. 17.

дование биологических сред ребенка (кровь, слюна, моча) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проводили бактериологическое исследование различных сред организма, как нестерильных локусов, так и гемокультуры. Уровень цитокинов определяли стандартным методом твердофазового («сэндвич»-вариант) ИФА с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск). Образцы сыворотки крови (0,5–1,0 мл) новорожденных, взятые на 3–5-е сутки жизни, хранили до определения цитокинов при -20°C .

Полиморфизм генов промоторных регионов ИЛ-1 β в позициях (–31), (+3954), (–511), ИЛ-6 в позициях –174, –572, –597, ИЛ-18 в позициях –656, –137, +105 и ИЛ-10 в позициях –592, –819 и –1082 определялся у 76 здоровых и 50 новорожденных с внутриутробными инфекциями. Сравнительный анализ полиморфизма генов интерлейкинов проводился по следующей методике. Образцы сыворотки крови (5 мл) смешивались с 0,5 МЭДТА и хранились при -20°C . Экстракция ДНК проводилась по методу «Saltinout». С целью определения полиморфизма генов использовались методы PCR–RFLP (Polimeraza change reaction – полимеразная цепная реакция–Restriction Fragment Length Polymorphism – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов). При амплификации генов различных цитокинов использовались олигонуклеотидные праймеры, комплементарные фланкирующим областям амплифицируемого ДНК фрагмента. После ПЦР амплифицированные фрагменты ДНК при помощи рестриктазы *Taq* I расщеплялись на фрагменты. Фрагменты RFLP наносились на 2% агарозные гели с 1хТАЕ буфером (40 мМ Трис-ацетат, 1 мМ ЭДТА pH 8,0) и проводился электрофорез. В последующем гелевые пластинки окрашивались 0.05% раствором бромид этидия. Частота соответствующих аллелей и генотипов у наблюдавшихся здоровых и инфицированных детей рассчитывалась по агарозным гелям. Достоверность полученных данных определялась при помощи χ^2 -теста с использованием SPSS компьютерной программы.

С целью определения функционального полиморфизма генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 проводилось наблюдение за 63 новорожденными с внутриутробной инфекцией, верифицированной ИФА и ПЦР. Среди инфицированных новорожденных диагностирована цитомегаловирусная инфекция у 27, микст-инфекция (цитомегаловирус+герпесвирус, цитомегаловирус+токсоплазма) у 20 и бактериальная инфекция у 16 новорожденных. Из них у 7 новорожденных был диагностирован сепсис, у 9 – локальный воспалительный процесс инфекционного генеза (пневмония, пиодермия, омфалит, остеомиелит, конъюнктивит, отит).

Из 63 детей 37 родились доношенными и 26 недоношенными. Средний гестационный возраст доношенных детей на момент рождения составил $38,5 \pm 0,2$ нед, недоношенных детей с низкой мас-

сой тела – $33,6 \pm 0,3$ нед, с очень низкой массой тела – $29,6 \pm 0,4$ нед, с экстремально низкой массой тела – $26,3 \pm 0,5$ нед. При этом колебания среднего значения массы тела у доношенных новорожденных находились в пределах 3000 ± 117 г, у недоношенных детей – 1892 ± 42 , 1226 ± 29 и 900 ± 62 г соответственно. Контрольную группу составили 76 новорожденных без признаков инфекции.

Результаты и обсуждение

Ведущими в клинической картине заболевания у наблюдавшихся новорожденных выступали интоксикационный, желтушный синдромы, неврологические расстройства, синдром дыхательных расстройств. Полиморфизм проявлений внутриутробных инфекций был обусловлен рядом гомеостатических особенностей организма, а также врожденным иммунодефицитом. Дыхательная недостаточность сохранялась длительное время, а также развивалась пневмония. Течение раннего периода адаптации у инфицированных новорожденных осложнялось гнойным конъюнктивитом, бронхолегочными нарушениями. У новорожденных с выявленными сочетанными внутриутробными инфекциями отмечалась гепатоспленомегалия.

Изучение особенностей неврологического статуса у наблюдавшихся новорожденных показало высокую частоту и степень выраженности неврологических симптомов. При анализе неврологического статуса наиболее часто выявлялось гипоксическое поражение ЦНС – у 44 (70,0%) новорожденных. Синдром повышенной возбудимости достоверно чаще наблюдался у детей с цитомегаловирусной инфекцией и со смешанной вирусной инфекцией (у 22,0 и 30% соответственно). Синдром угнетения отмечался чаще у детей со смешанной инфекцией (у 80%).

Для инфицированных новорожденных было характерно наличие судорожного синдрома. Судороги носили преимущественно фокальный или мультифокальный характер. Судороги отмечались у 18,8% детей с бактериальной инфекцией, тогда как у детей с цитомегаловирусной инфекцией – лишь у 10%.

По результатам анализа характера структурных изменений в головном мозге, полученным при использовании инструментальных методов исследования, у доношенных и недоношенных детей преобладали внутримозговые кровоизлияния. При нейросонографии встречались также такие поражения, как вентрикуломегалия и вентрикулит, являющиеся проявлением генерализованной внутриутробной инфекции. Формирование множественных кист и перивентрикулярной лейкомаляции чаще наблюдалось у новорожденных со смешанной инфекцией.

Изучение уровня интерлейкинов у новорожденных с врожденными инфекциями выявило наличие дисбаланса в цитокиновом профиле и преобладание Th1 компонента иммунного ответа. Это подтверждалось повышением уровня провоспалитель-

ных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18) цитокинов и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) в сравнении с показателями контрольной группы.

В результате исследования полиморфизма генов ИЛ-6 в позициях –174 G/C, –572 G/C и –572 G/A были выявлены достоверно значимые различия аллельных вариантов G и C между здоровыми и инфицированными новорожденными в позиции –174. Так, у больных установлен значительно более высокий уровень аллеля G (у 65% больных и у 43,4% здоровых). Частота аллеля C у здоровых новорожденных равнялась 56,6%; встречаемость CC генотипа составляла 47,4%.

Также была установлена зависимость между аллельными вариантами в позиции –572 G/C. Низкая встречаемость аллеля G (65,8%) отмечена у новорожденных контрольной группы, в то время как у инфицированных она составила 88%. В позиции –572 установлена коррелятивная связь между аллелями G/C и генотипом больных детей. Частота аллеля C значительно ниже (в 2,8 раза) у больных новорожденных. Помимо этого гомозигота CC не встречалась у инфицированных новорожденных, тогда как у здоровых ее частота составила 17,1%. Статистическая корреляция между заболеванием и аллельными вариантами G/A в позиции –597 не обнаружена.

Особый интерес представляет зависимость от гаплотипов и гаплогенотипов у здоровых и больных новорожденных. Частота гаплотипа GCC в контрольной группе составила 24,3%, у больных – 2%. Соответственно этому у здоровых новорожденных частота гаплогенотипа GCC/GCC составила 17,1%; у больных данный гаплогенотип не обнаружен. Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации аллельных вариантов гена ИЛ-6 с внутриутробными инфекциями, в особенности в позициях –572 G/C(C→G) и 174 G/C(C→G). Носители аллельного варианта –572G и –174 G гена ИЛ-6 имеют повышенный риск к инфекциям по сравнению с вариантом C/C в этих локусах.

Определение нуклеотидных последовательностей C и T в регуляторной части промотора гена ИЛ-1 β за исключением позиции –511 не показало ассоциации с внутриутробными инфекциями. Частота аллеля C в ИЛ-1 β позиции –511 была выше у больных новорожденных по сравнению со здоровыми. Частота T аллеля и TT генотипа гена ИЛ-1 β была выше у здоровых детей. Следует отметить, что установленные точечные мутации в промоторной части гена ИЛ-1 β (–511 вариант) оказывают влияние на развитие и формирование перинатальных инфекций и значительно повышают риск заболеваний (табл. 1).

В ряду иммунорегуляторных медиаторов ИЛ-18 занимает особое положение, так как является одним из ключевых цитокинов, участвующих в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа. Нами изучалась частота встречаемости аллельных вариантов в промоторе гена ИЛ-18 в пози-

циях –656, –137, +105 у новорожденных с внутриутробными инфекциями и у здоровых новорожденных (табл. 2). Исследование полиморфизма промотора гена ИЛ-18 в позиции –656 выявило однонуклеотидные замещения у новорожденных с внутриутробными инфекциями. У инфицированных детей в позиции –656 ИЛ-18 наблюдалась низкая частота T аллеля по сравнению со здоровыми (соответственно 31 и 52,6%), гомозигот с генотипом TT было на 30% больше в группе здоровых. В когорте больных только у одного ребенка встречался генотип TT.

Обратная зависимость наблюдалась по G аллельному варианту. Носителей аллеля G в контрольной группе было 47,4%, в группе больных – 69%. Таким образом, выявлено статистически значимое повышение частоты аллеля G (T→G) в позиции –656 у новорожденных с внутриутробными инфекциями. Определение аллельных вариантов полиморфизма промотора гена ИЛ-18 в позиции –137 показало снижение частоты встречаемости аллеля G (65%) и генотипа GG (52%) у больных детей по сравнению с контрольной группой – соответственно 79,6 и 68,7%. Достоверной разницы в позиции + 105 гена ИЛ-18 между инфицированными и здоровыми новорожденными не отмечено.

Четкая закономерность по локусу ИЛ-18 наблюдалась по частоте встречаемости гаплотипов и гаплогенотипов. Носители CTG гаплотипа в группе здоровых детей составляли 7,9%, в то время как у больных этот гаплотип не встречался. Аналогичная картина отмечена при сравнении ATG/CTG гаплогенотипа, который не был выявлен у больных, в то время как у здоровых составлял 15,8%.

Выявленная ассоциация продукции ИЛ-18 с аллельными вариантами промоторного региона гена ИЛ-18 в позициях –656 и –137 свидетельствует о генетической детерминированности уровня синтеза этого интерлейкина. В свою очередь установленное возрастание частоты встречаемости генотипов, ассоциированных с высоким уровнем продукции ИЛ-18, указывает на патогенетическую активность при внутриутробной инфекции.

Сочетанное носительство гаплогенотипа может оказывать существенное влияние на соотношение экспрессии и продукции этих белков и служить одной из основных причин дисрегуляции воспалительного процесса. Причинами разницы в продукции цитокина могут быть обусловленные мутацией изменения скорости транскрипции, стабильности мРНК или активности синтезируемого белка.

Данные о связи продукции ИЛ-18 с аллельным полиморфизмом промотора гена у больных с внутриутробными инфекциями и здоровых новорожденных представляют несомненный интерес. Функциональная значимость однонуклеотидных мутаций в промоторной области гена выражается в стимуляции продукции гена ИЛ-18 у инфицированных детей.

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов по локусам генов ИЛ-6, ИЛ-1 β у здоровых и больных новорожденных

Генотип ИЛ-6 (–174) G/C, абс. (%)	Больные (n=50)	Контрольная группа (n=76)
GG	27 (54,0)	26 (34,2)
GC	11 (22,0)	14 (18,4)
CC	12 (24,0)	36 (47,4)
Частота аллелей абс., %		
G	65 (32,5)	33 (43,4)
C	35 (17,5)	43 (56,6)
Равенство Харди–Вайнберга	0,001**	0,00**
Тест χ^2		
GG, GC, CC		0,026*
GG, CC		0,007**
GG, GC+CC		0,028*
GG+GC, CC		0,008**
G, C		0,019*
ИЛ-6 (–572) G/C, абс. (%)		
GG	38 (76,0)	37 (48,7)
GC	12 (24,0)	26 (34,2)
CC	0 (0)	13 (17,1)
Частота аллелей, абс. %		
G	44 (88,0)	50 (65,8)
C	6 (12,0)	26 (34,2)
Равенство Харди–Вайнберга	0,548 ^{n.s}	0,248 ^{n.s}
Тест χ^2		
GG, GC, CC		0,001**
GG, CC		0,001**
GG, GC+CC		0,002**
GG+GC, CC		0,002**
G, C		0,005**
ИЛ-1 β (–511), абс. (%)		
CC	29 (58,0)	20 (26,3)
CT	11 (22,0)	22 (29,0)
TT	10 (20,0)	34 (44,7)
Частота аллелей абс. (%)		
C	34,5 (69,0)	31 (40,8)
T	15,5 (31,0)	45 (59,2)
Равенство Харди–Вайнберга	0,004**	0,020*
Тест χ^2		
CC, CT, TT		0,001**
CC, TT		0,000**
CC, CT+TT		0,000**
CC+CT, TT		0,004**
C, T		0,002**

Примечание. Здесь и в табл. 2: *-5%, **-1% — статистическая значимая разница.

Определение полиморфизма промоторной части гена ИЛ-10 показало, что гомозиготные носители аллелей СС имеют повышенный риск к инфекциям, а также высокий уровень синтезируемого ИЛ-10. Гомозиготные носители аллельного варианта СС полиморфного локусов –592 и –819 исходно продуцируют большее количество цитокина ИЛ-10 по сравнению с генотипами АА и ТТ.

Таким образом, в результате проведенных исследований обнаружены функционально значимые полиморфизмы в промоторном регионе гена ИЛ-10 в позиции –592 А/С, –819 Т/С, возникшие в результате одиночных нуклеотидных замен.

Ассоциация, установленная между однонуклеотидными заменами в генах интерлейкинов и частотой заболеваемости внутриутробными инфекциями, способствует определению групп риска и генотипов предрасположенности к инфекциям. Эти данные могут быть использованы как эффективные мар-

керы для прогнозирования. Особый интерес представляет прямая корреляционная зависимость между аллельными вариантами генов интерлейкинов и продукцией соответствующих цитокинов. Выявленная ассоциация уровня цитокинов с аллельными вариантами промоторных регионов генов интерлейкинов свидетельствует о генетической детерминированности их продукции.

Таким образом, установлено, что нуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализованные в промоторах регуляторных участков генов цитокинов, способствуют их влиянию на транскрипционную активность генов, тем самым изменяя уровень соответствующих цитокинов. Полученные данные позволяют использовать определение полиморфизма генов цитокинов у новорожденных в качестве предиктора врожденной инфекции.

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов по локусам ИЛ-18, ИЛ-10 у здоровых и больных новорожденных

Генотип ИЛ-18 (–656), абс. (%)	Больные (n=50)	Контрольная группа (n=76)
ТТ	1 (2,0)	23 (30,3)
TG	29 (58,0)	34 (44,7)
GG	20 (40,0)	19 (25)
Частота аллелей, абс. %		
Т	15,5 (31,0)	40 (52,6)
G	34,5 (69,0)	36 (47,4)
Равенство Харди–Вайнберга	0,016*	0,770 ^{n.s}
Тест χ^2		
ТТ, TG, GG		0,000**
ТТ, GG		0,000**
ТТ, TG+GG		0,000**
ТТ+TG, GG		0,07 ^{n.s}
Т, G		0,018*
ИЛ-18 (–137), абс. (%)		
GG	26 (52,0)	53 (69,7)
GC	13 (26,0)	15 (19,8)
CC	11 (22,0)	8 (10,5)
Частота аллелей, абс. %		
G	32 (65,0)	60 (79,6)
C	17 (35,0)	15 (20,4)
Равенство Харди–Вайнберга	0,008**	0,041*
Тест χ^2		
GG, GC, CC (Additiv)		0,096 ^{n.s}
GG, CC		0,044*
GG, GC+CC		0,044*
GG+GC, CC		0,078 ^{n.s}
G, C		0,069 ^{n.s}
ИЛ-10 (–819), абс. (%)		
ТТ	0 (0,0)	14 (18,4)

Продолжение Таблицы 2.

ТС	16 (32,0)	32 (42,1)
СС	34 (68,0)	30 (39,5)
Частота аллелей, абс. %		
Т	8 (16,0)	30 (39,5)
С	42 (84,0)	46 (60,5)
Равенство Харди–Вайнберга	0,175 ^{n.s}	0,730 ^{n.s}
χ^2		
ТТ, ТС, СС		0,001**
ТТ, СС		0,000**
ТТ, ТС+СС		0,001**
ТТ+ТС, СС		0,002**
Т, С		0,005**
ИЛ-10 (–592), абс. (%)		
АА	0 (0,0)	14 (18,4)
АС	16 (32,0)	32 (42,1)
СС	34 (68,0)	30 (39,5)
Частота аллелей, абс. %		
А	8 (16,0)	30 (39,5)
С	42 (84,0)	46 (60,5)
Равенство Харди–Вайнберга	0,175 ^{n.s}	0,730 ^{n.s}
Тест χ^2		
АА, АС, СС		0,001**
АА, СС		0,000**
АА, АС+СС		0,001**
АА+АС, СС		0,002**
А, С		0,005**

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.Н. Общебиологическая проблема: закономерности и их последствия перинатального инфицирования человека. Педиатрия 2012; 91: 3: 27. (Shabalov N.N. General biological problem: patterns and their impact on perinatal human infections. *Pediatrics* 2012; 91: 3: 27.)
2. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б. и др. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях. Акушерство и гинекология 2011; 8: 42–47. (Thirskaya Yu.I., Belkova T.N., Rudakova E.B. et al. Medical Management of intrauterine infection. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 8: 42–47.)
3. Васильев В.В., Скрипченко Н.В., Романова Е.С. и др. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе беременная–плод–ребенок первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58: 3: 92–97. (Vasilyev V.V., Skripchenko N.V., Romanova E.S. et al. The diagnosis and prediction of some congenital infections in the pregnant woman-fetus-baby in the first year of life system. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 58: 3: 92–97.)
4. Sampedo M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. Diagnosis of congenital infection. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2011; 29: Suppl 5: 15–20.
5. Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. др. Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных. Цитокины и воспаление 2011; 1: 12–17. (Dolgikh T.I., Belkova T.N., Thirskaya Yu.I. et al. Clinical and immunological aspects of intrauterine infection with damage of central nervous system in newborns. *Tsitokiny i vospalenie* 2011; 1: 12–17.)
6. Мироненко М.И., Долгих Т.И. Роль аллельного полиморфизма генов CD14, TLR2, TLR6 в развитие инфекции, вызванной семейством Herpesviridae. Мед иммунол 2010; 12: 1–2: 151–154. (Mironenko M.M., Dolgikh T.I. Development of intrauterine infection caused by Herpesviridae: a role of CD14, TLR2, TLR6 allelic polymorphism. *Med immunol* 2010; 12: 1–2: 151–154.)
7. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камилова Т.А. и др. Генный полиморфизм иммуногенетической сигнальной системы. Инфектология 2011; 3: 2: 21–27. (Sigan V.N., Ivanov A.M., Kamilova T.A. et al. Gene polymorphism immunogenetic signaling system. *Infektologiya* 2011; 3: 2: 21–27.)
8. Клаз У.С., Каммингс М.Р. Основы генетики. Пер. с англ. М.: Техносфера, 2009; 896. (Klug U.S., Cummings M.R. *Fundamentals of Genetics*. M.: Technosphere, 2009; 896.)
9. Макконки Э. Мир биологии и медицины. Геном человека. Пер. с англ. М.: Техносфера, 2009; 288. (McConkie E. *World of biology and medicine. Human's Genome*. M.: Technosphere 2009; 288)
10. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: Suppl 1: 21–24.

Поступила 09.02.15

Артериальная гипертензия у детей-спортсменов

Л.А. Балькова, С.А. Ивянский, Н.В. Шекина, К.Н. Михеева, А.М. Урзьева

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск

Hypertension in child athletes

L.A. Balykova, S.A. Ivyansky, N.V. Shchekina, K.N. Mikheeva, A.N. Urziaeva

N.P. Ogarev Mordovia State University; Republic Children's Clinical Hospital, Saransk

Представлен обзор данных литературы, касающихся распространенности и причин артериальной гипертензии у спортсменов. Рассмотрены различные точки зрения на влияние регулярных физических нагрузок на уровень артериального давления. Кроме того, описаны имеющиеся подходы к выявлению и лечению повышенного артериального давления у детей и подростков, занимающихся спортом. Приведены результаты собственных наблюдений по выявлению гипертензии и факторов ее риска у юных атлетов. Показана необходимость комплексного подхода к диагностике данного состояния в спорте с использованием суточного мониторирования артериального давления, эхокардиографии и нагрузочного тестирования. Разработаны нормы реакции артериального давления на дозированную физическую нагрузку у спортсменов 12–16 лет. На основе собственных данных, а также отечественного и зарубежного опыта представлен оригинальный алгоритм наблюдения молодых спортсменов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: дети-спортсмены, артериальная гипертензия, физическая нагрузка, артериальное давление.

The paper reviews literature data on the prevalence and causes of hypertension in athletes. It considers different points of view on the impact of regular physical activities on blood pressure levels. It also describes available diagnostic approaches to identifying and treating higher blood pressure in children and adolescents going in for sports. The authors give the results of their observations identifying hypertension and its risk factors in young athletes. They show it necessary to apply an integrated approach to diagnosing this condition in sports, by making 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography, and exercise testing. Standards for a normal blood pressure response to graduated exercise have been developed in 12–16-year-old athletes. Based on their own findings and Russian and foreign experience, the authors present an original algorithm for following up young athletes with hypertension.

Key words: pediatric athletes, hypertension, exercise, blood pressure.

У взрослого населения Российской Федерации сохраняется высокий уровень распространенности болезней системы кровообращения (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др.). Тот факт, что заболеваемость не имеет тенденции к снижению, представляет собой не столько медицинскую, сколько социальную проблему. При этом частота случаев артериальной гипертензии увеличивается среди всех возрастных групп [1, 2]. Установлено, что даже однократное повышение систолического артериального давления (САД) в детском возрасте в сочетании с избытком массы тела или ожирением является строгим предиктором артериальной гипертензии и метаболического синдрома во взрослой жизни [3, 4]. Поэтому своевременная коррекция кар-

диоваскулярных факторов риска у детей и подростков, возможно, поможет решить проблему гипертензии во взрослой жизни [5].

Традиционно считается, что недостаток физической активности у молодых людей является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а умеренные физические нагрузки дают кардиопротекторный эффект, снижая риск развития артериальной гипертензии [5, 6]. Антигипертензивный эффект от аэробных нагрузок был достигнут и у лиц, уже страдающих артериальной гипертензией, причем независимо от возраста, и особенно выражен на фоне абдоминального ожирения [7, 8]. Также была отмечена «дозозависимость антигипертензивного эффекта» аэробных физических нагрузок: лучшие результаты были достигнуты при умеренных и субмаксимальных нагрузках [9].

С другой стороны, чрезмерно интенсивные физические нагрузки и спортивный стресс могут способствовать повышению артериального давления и увеличению риска кардиоваскулярных катастроф [10, 11]. По данным D. Corrado и соавт., гипертензия является второй по частоте (после сердечных аритмий) причиной медицинской дисквалификации профессиональных спортсменов [12]. Прогностическая значимость артериальной гипертензии в профессиональном спорте, как и в популяции в целом,

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:48–54

Адрес для корреспонденции: Балькова Лариса Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Ивянский Станислав Александрович — к.м.н., ст. преподаватель той же кафедры

Урзьева Анна Николаевна — аспирант той же кафедры

Михеева Кристина Николаевна — соискатель той же кафедры
430032 Саранск, ул. Ульянова, д. 26А

Шекина Наталья Владимировна — зав. отделением кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы
430032 Саранск, ул. Р. Люксембург, 15А

определяется высокой вероятностью поражения органов-мишеней (сердца, головного мозга) с угрозой развития сосудистых катастроф во время и по окончании спортивной карьеры, а также с возможностью формирования выраженной гипертрофии миокарда и как следствие — фатальных аритмий [10, 11]. Значительное повышение артериального давления во время интенсивных нагрузок наряду с другими (метаболическими, наследственными и др.) факторами риска может вносить свой вклад в преждевременную кардиоваскулярную летальность спортсменов и рассматриваться как один из факторов, определяющих U-образную зависимость между физическими нагрузками и сердечно-сосудистой смертностью [13].

При такой очевидности проблемы на сегодняшний день крайне мало информации о распространенности артериальной гипертензии у спортсменов вообще и у атлетов моложе 18 лет в частности [14, 15]. Очевидно, что данную ситуацию частично объясняют дефекты диагностики: так, несмотря на принятый во всем мире предсоревновательный скрининг с обязательным контролем артериального давления, по данным D. Leuk и соавт., каждый пятый из профессиональных атлетов до 35 лет его никогда не измерял [16]. Возможно, что сложившуюся ситуацию отчасти определяет недостаточная адекватность традиционных методов выявления артериальной гипертензии у атлетов. Адаптационные сдвиги системы кровообращения, формирующиеся у спортсменов уже через 2–3 года регулярных интенсивных (3–5 ч в день) тренировок в виде вагозависимой гипотонии, брадикардии, увеличения размеров сердца и исторически обозначаемые в отечественной кардиологии термином «физиологическое спортивное сердце», способны «маскировать» наличие гипертензии, в связи со снижением артериального давления до относительно нормальных цифр в покое с возможным значительным приростом при интенсивной нагрузке [17].

Согласно нашим многолетним наблюдениям на уровне врачебно-физкультурного диспансера, артериальное давление измеряется детям лишь начиная с 12–13 лет, а результаты интерпретируются без учета принятого в педиатрии подхода к анализу физиологических характеристик растущего организма по таблицам центильного распределения показателя в популяции [18] (согласно нормам для пациентов старше 18 лет). Вышеизложенное свидетельствует о необходимости совершенствования подходов к выявлению артериальной гипертензии у юных спортсменов, в том числе посредством обучения спортивных врачей и «взрослых» кардиологов основным принципам диагностики артериальной гипертензии в детском возрасте.

Традиционно считается, что гипертензия развивается преимущественно (27–35%) в видах спорта с высоким статическим компонентом (тяжелая атлетика, борьба, фигурное катание) [19, 20]. Хотя пересмотр тренировочных методик в современном профессио-

нальном спорте привел к тому, что практически каждый атлет на подготовительном этапе активно использует силовые компоненты. Не вызывает сомнения тот факт, что в настоящее время артериальная гипертензия достаточно часто выявляется в высокоинтенсивных видах спорта со значительным динамическим компонентом (гребля, футбол, баскетбол, лыжные гонки) [21, 22], особенно в контактных видах. Так, A. Carbuhn и соавт. диагностировали артериальную гипертензию у 23,5% и пограничные показатели артериального давления у 54% лиц, занимающихся футболом [23]. Более того, даже у лиц, тренирующих преимущественно качество выносливости, описана возможность формирования систолической артериальной гипертензии за счет выраженной дилатации левого желудочка и значительного увеличения ударного объема на фоне синусовой брадикардии [24].

R. Weiner и соавт. в проспективном исследовании [25] установили, что уже на первом году наблюдения у всех профессиональных игроков в американский футбол после окончания сезона отмечалось достоверное повышение САД. У 47% спортсменов была диагностирована предгипертензия, а у 13% — артериальная гипертензия 1-й степени, в то время как исходно предгипертензию имели лишь 39% футболистов, а гипертензия не выявлялась совсем. Показательно при этом, что и САД и диастолическое артериальное давление (ДАД) были достоверно выше у игроков первой линии и коррелировали с увеличением массы тела. Сходные результаты были получены и в других работах, установлено, что даже после окончания спортивной карьеры уровень сердечно-сосудистой смертности среди бывших футболистов первой линии оставался в 2 раза выше по сравнению со среднепопуляционным [26, 27].

В развитии артериальной гипертензии у спортсменов, очевидно, имеют значение как традиционные модифицируемые и немодифицируемые факторы (наследственность, мужской пол, курение, ожирение и избыток массы тела, нарушение липидного и углеводного обмена) [26–30], так и факторы, напрямую связанные со спортивной деятельностью: соревновательный стресс с высоким уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, физические факторы (натуживание, задержка дыхания, напряжение мышц брюшного пресса при тренировках с поднятием тяжестей и последующим нарушением венозного возврата), механические травмы (головного, спинного мозга, внутренних органов), значительные нарушения водно-электролитного равновесия [31].

Как показано в многочисленных зарубежных исследованиях, наиболее часто кардиоваскулярные факторы риска определяются у футболистов, даже после окончания спортивной карьеры [26–29, 32]. Среди них лидирует повышение артериального давления (по типу гипертензии у 19,2% и предгипертензии — у 61,9% футболистов) [33], которое ассоциируется с повышением индекса массы тела, отношения

окружности талии к окружности бедер, уровня триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов [26–29, 32]. Y. Pokharel и соавт. показали, что даже у бывших игроков национальной футбольной лиги была выявлена высокая частота метаболического синдрома (21%), артериальной гипертензии и признаков доклинического атеросклероза в виде наличия бляшек в сонных артериях и отложения коронарного кальция (56–62%) [34].

Чрезвычайно высокую распространенность артериальной гипертензии (44–83%) и других кардиоваскулярных факторов риска, являющихся компонентами метаболического синдрома (до 100%), имеют также китайские представители единоборств, особенно не лимитирующие массу тела [35]. Очень важно, что подобные закономерности начинают прослеживаться у атлетов уже с юного возраста. Аргентинскими педиатрами при обследовании 1021 юного атлета 6–16 лет доказано, что наиболее значимым фактором кардиоваскулярного риска у детей является ожирение, диагностированное в 21% случаев [36].

Нами в менее масштабном наблюдении 250 детей-спортсменов 11–16 лет установлено наличие ожирения лишь в 2% и избытка массы тела в 12% случаев, что сопоставимо с данными общей популяции. Однако окружность талии была достоверно выше у детей, занимающихся шорт-треком, по сравнению с нетренированными ($76,1 \pm 1,4$ см против $71,4 \pm 1,1$ см; ($p < 0,05$)) и имела прямую сильную связь с уровнем САД. Уровень САД в среднем по группе также был значимо выше $121,1 \pm 3,4$ мм рт. ст. у спортсменов относительно нетренированных $114,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. Артериальная гипертензия была диагностирована у 6% юных атлетов по данным рутинного измерения артериального давления, чаще — у футболистов и занимающихся шорт-треком. Дислипидемия с повышением индекса атерогенности выявлена нами у 30% юных атлетов (против 2% в группе практически здоровых детей, не занимающихся спортом; $p < 0,05$). А патологические значения показателей общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности чаще (в 30–48%) определялись у представителей спортивной гимнастики и биатлона.

Весьма значимым фактором в развитии артериальной гипертензии у спортсменов может явиться курение и злоупотребление алкоголем [37]. Но особого внимания заслуживает прием спортсменами лекарственных препаратов, повышающих артериальное давление (нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы, деконгестанты), а также стимуляторов работоспособности, как входящих в список разрешенных (например, содержащих кофеин), так и запрещенных (наркотических средств, анаболических стероидов, эфедринсодержащих препаратов, эритропоэтинов), которые весьма популярны не только среди взрослых атлетов, но и среди подростков [38–41]. В Англии те или иные добавки, повышаю-

щие физическую работоспособность, принимают 48%, а в других странах — до 80% юных спортсменов, наиболее часто — кофеинсодержащие энергетические напитки (бесконтрольный прием которых может быть причиной развития гипертонических кризов, осложненных нарушениями мозгового кровообращения), причем прием разрешенных добавок четко коррелирует с приемом допинга [40, 42].

Крайне важным и до конца не изученным является вопрос взаимоотношений повышенного артериального давления и гипертрофии миокарда левого желудочка у спортсменов. Ассоциация между этими феноменами хорошо известна. Так I. Gubegga и соавт. (2000) продемонстрировали взаимосвязь повышенного уровня артериального давления с индексом массы миокарда левого желудочка у молодых людей, занимающихся футболом, велоспортом и каякингом [43]. А.В. Смоленский и соавт. также установили наличие у 25,6% юных гребцов артериальной гипертензии в сочетании с увеличением массы миокарда левого желудочка [44]. R. Weiner и соавт. продемонстрировали рост массы миокарда левого желудочка по окончании сезона у всех игроков в американский футбол, но особенно у лиц с повышением артериального давления [25]. При этом игроков первой линии преобладал концентрический тип (24%) гипертрофии, тогда как у спортсменов с меньшей нагрузкой и прямым контактом он выявлялся лишь в 12% случаев.

Применительно к детско-юношескому спорту проблема осложняется отсутствием единых критериев диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка. Считается, что в педиатрии объективным методом ее выявления может быть вычисление массы миокарда левого желудочка, но не в абсолютном выражении, а относительно площади поверхности или длины тела (в метрах в степени 2,7) [45]. При этом до настоящего времени дискутируются конкретные отрезные точки по данному показателю. Мы считаем, что для спортсменов следует в качестве верхней границы нормы использовать значения, соответствующие 99-му перцентилю кривой популяционного распределения (аналогично диагностике поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертензии), которые для мальчиков составляют $47,58 \text{ г/м}^{2,7}$, а для девочек — $44,38 \text{ г/м}^{2,7}$ [18].

Действительно, гипертрофия миокарда у спортсменов может быть как следствием поражения сердца при первичной артериальной гипертензии (подобно тому, как она возникает у пациентов, не занимающихся спортом) или при гипертрофической кардиомиопатии, так и признаком спортивного ремоделирования миокарда, особенно у молодых мужчин, занятых преимущественно в высокостатичных видах спорта [46, 47]. Несмотря на то что «рабочая» гипертрофия миокарда левого желудочка у атлетов имеет ряд особенностей (преимущественное сочетание с дилатацией полости левого желудочка,

увеличением ударного объема и брадикардией, сохранение диастолической функции и ультраструктуры кардиомиоцитов), ее дифференциальный диагноз с «гипертонической» гипертрофией миокарда крайне затруднен [48, 49]. Зачастую лишь временный (не менее чем на 3 мес) отвод от интенсивных нагрузок (способствующий обратному развитию «рабочей гипертрофии») может помочь в решении вопроса о первичности гипертрофии миокарда или повышения артериального давления.

Следует сказать, что клинические проявления артериальной гипертензии у подростков-спортсменов весьма скудны. Симптомы в виде головокружения, головной боли и реже — пресинкопальных состояний возникают, как правило, на фоне или сразу после физических нагрузок. Диагностика артериальной гипертензии у юных атлетов подчиняется общим для детской популяции законам [18, 50] с индексацией показателей САД и ДАД в зависимости от возраста, пола и длины тела. Диагноз артериальной гипертензии устанавливается в том случае, если уровень САД и/или ДАД превышает значения 95-го центиля, определенные для целой популяции при трехкратном измерении. Предгипертензия диагностируется в том случае, если значения САД и/или ДАД находятся в пределах 90-го и 95-го центилей (или $>120/80$ для детей старше 12 и 16 лет соответственно).

Действующими национальными рекомендациями по допуску спортсменов с отклонениями в состоянии сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу регламентирован следующий алгоритм обследования спортсменов с артериальной гипертензией 1-й степени [51]: биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин или скорость клубочковой фильтрации, электролиты и липидный профиль), гематокрит, анализ мочи, ЭКГ и лишь при артериальной гипертензии 2-й степени и подозрении на вторичный характер — углубленное обследование. Учитывая особенности развития гипертензии у юных спортсменов (нередко «маскированный», преимущественно лабильный характер), мы разделяем точку зрения американских специалистов относительно того, что для спортсменов с повышением артериального давления, как и в целом для подростков, желательное проведение суточного мониторирования артериального давления в типичных условиях [52, 53], а также оценка реакции артериального давления на пробу с дозированной физической нагрузкой.

Последнее исследование является обязательным при допуске к занятиям массовым спортом и проведении углубленного медицинского осмотра профессиональных атлетов (приказ Минздравсоцразвития №613 от 9 августа 2010 г.). Но общепринятых норм реакции артериального давления на дозированную физическую нагрузку у молодых спортсменов до настоящего времени не существует. У спортсменов

16–18 лет, безусловно, можно использовать опыт Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России [54]. Сотрудниками центра под руководством Л.М. Макарова установлено, что верхний предел САД у элитных атлетов этой возрастной группы, занятых в видах спорта класса ППС по J. Mitchel (высокоинтенсивных, максимально энергозатратных), не превышает 230 мм рт. ст., а у занятых в остальных видах спорта — 210 мм рт. ст. Сходные данные получены В.И. Деевым [55]. Для атлетов моложе 16 лет подобные данные отсутствуют.

Результаты нашего обследования 82 спортсменов 11–16 лет (44 мальчика и 38 девочек), регулярно, не менее 3 лет занимающихся в спортивных секциях (спортивная и художественная гимнастика, лыжные гонки, биатлон, шорт-трек, футбол, хоккей, спортивная ходьба, BMX¹-спорт) показали, что, по данным суточного мониторирования, лабильная гипертензия определялась у 12% атлетов. При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре установлено, что максимально допустимый уровень артериального давления (95-й центиль) на пике нагрузки (150 Вт) у юных атлетов составил 210 и 100 мм рт. ст.

При этом количество лиц с гипертензивным типом реакции (избыточным ростом артериального давления) на физическую нагрузку составило 9% (7 человек). В 3 из 7 случаев повышенное артериального давления сочеталось с высоким показателем индекса массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиография и снижением уровня физической работоспособности по результатам велоэргометрической пробы. Интересным также мы считаем тот факт, что избыточный прирост артериального давления на нагрузку прямо коррелировал с уровнем норадреналина в плазме крови атлетов ($r=0,62$). Так, средний уровень норадреналина у атлетов с гипертензивным типом реакции на физическую нагрузку был на 12,5% ($p<0,05$) выше аналогичного показателя у спортсменов с нормальной или гипокинетической реакцией.

Однозначного мнения по поводу нагрузочно-индуцированной артериальной гипертензии в мировой литературе нет. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии обозначено, что избыточный прирост артериального давления на нагрузку является строгим предиктором гипертензии в дальнейшем [56]. Применительно к спортсменам нагрузочно-индуцированная артериальная гипертензия может быть следствием перетренированности миокарда [57].

Вероятно, стратификация риска юных спортсменов с артериальной гипертензией должна строиться по общим принципам для данного возраста, но в качестве поражения органов-мишеней, очевидно,

¹ Веломотокросс

должна учитываться не только гипертрофия миокарда левого желудочка, но и другие признаки (микрoальбуминурия, повышение толщины комплекса интима/медиа сонных артерий, гипертоническая ангиопатия сетчатки и др.) [57].

Особого внимания требует терапия артериальной гипертензии у юных атлетов, что обусловлено, в первую очередь, требованиями Антидопингового комитета, ограничивающего использование некоторых фармакологических средств в спорте (диуретики, β -блокаторы) [58]. Безусловно, лечение артериальной гипертензии у юных спортсменов должно подчиняться законам, общим для детской популяции, и, учитывая преимущественно лабильный характер, ассоциацию с избытком массы тела, должно начинаться с немедикаментозных методов — соблюдение диеты, снижение массы тела, восстановление вегетативного баланса с помощью ноотропов, вегетокорректоров, седативных и сосудистых средств [19].

Некоторые способы коррекции артериального давления, в частности, ограничение соли, являются для спортсменов малоприменимыми [19]. Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинного ряда также с трудом находят место в спортивной практике, вследствие нежелательного у спортсменов кардиодепрессивного действия [58], но при наличии выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка могут являться средствами выбора. Наиболее востребованными антигипертензивными средствами в спортивной практике остаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина [59]. Они же являются препаратами выбора и в общей популяции [60].

Выбор тактики ведения молодых атлетов с повышенным артериальным давлением, очевидно, не может всецело подчиниться созданным в 2011 г. «Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с нарушениями сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу» [60], поскольку в части артериальной гипертензии они малоадаптированы к детскому возрасту и оперируют неприемлемыми для атлетов моложе 18 лет унифицированными значениями артериального давления. Мы полагаем, что рекомендации должны быть модифицированы следующим образом.

1. Наличие высокого нормального уровня артериального давления (САД и/или ДАД ≥ 90 -го и < 95 -го перцентилей кривой распределения артериального давления для соответствующего возраста, пола и длины тела или $\geq 120/80$ мм рт.ст.) не должно быть поводом для отстранения от занятий спортом. Таким детям/подросткам необходимо рекомендовать обследование (проба с дозированной физической нагрузкой, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, доплерография сонных артерий), соблюдение здорового образа жизни и контроль артериального давления каждые 3 мес.

2. Юные спортсмены, отнесенные к группе низкого риска (1–2 фактора риска), с артериальной гипертензией, 1-й степени (артериальное давление ≥ 95 -го перцентиля, но превышает 99-й перцентиль не более чем на 5 мм рт.ст) могут быть допущены к занятиям любыми видами спорта после обследования и исключения поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка и др.) и вторичной гипертензии. Уровень артериального давления у таких спортсменов необходимо контролировать каждые 3 мес, активно рекомендовать соблюдение здорового образа жизни и немедикаментозные методы контроля артериального давления (бальнеотерпия, массаж, рефлексотерапия, физиолечение и др.).

3. Подростки из группы высокого риска — с 3 и более факторами риска (наследственная отягощенность, избыточная масса тела, курение, нарушение углеводного обмена или дислипидемия) или со стабильной артериальной гипертензией 1-й степени при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка должны быть тщательно обследованы для исключения вторичной артериальной гипертензии и отстранены от занятий высокоинтенсивными статичными видами спорта (класс IIIA-C по J. Mitchell) до нормализации уровня артериального давления путем соблюдения здорового образа жизни или назначения немедикаментозной и/или базисной (седативной, нейрометаболической и сосудистой) терапии. При одновременном наличии 3 и более факторов риска (особенно если среди них присутствуют наследственность и ожирение), стойком повышении артериального давления и неэффективности вышеперечисленных мер в течение 3 мес необходимо назначение антигипертензивной терапии.

4. Пациенты с поражением органов-мишеней или стойкой артериальной гипертензией 2-й степени нуждаются в отводе от спортивной деятельности (за исключением несоревновательного низкоинтенсивного спорта IA) и подключении антигипертензивной терапии. Занятия спортом могут быть возобновлены при стойкой нормализации артериального давления (при нормальных данных суточного мониторирования артериального давления и пробы с дозированной физической нагрузкой), при отсутствии признаков поражения органов-мишеней и условии тщательного контроля артериального давления (1 раз в мес).

В заключение следует подчеркнуть, что артериальная гипертензия в спорте является довольно серьезной проблемой, имеющей мультифакторный генез и особенности клинических проявлений, затрудняющие ее диагностику и лечение. На сегодняшний день очевидна необходимость расширения рекомендуемого спектра обследования по выявлению артериальной гипертензии у юных атлетов и модификации тактики их ведения. Степень ограничения нагрузок и выбор антигипертензивных препаратов требуют строго индивидуального подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bassareo P.P., Mercurio G. WJC 6th Anniversary Special Issues (1): Hypertension Pediatric hypertension: An update on a burning problem. *World J Cardiol* 2014; 6: 5: 253–259.
2. Rosner B., Cook N.R., Daniels S., Falkner B. Childhood Blood Pressure Trends and Risk Factors for High Blood Pressure: The NHANES Experience 1988–2008. *Hypertension* 2013; 62: 247–254.
3. Sun S.S., Grave G.D., Siervogel R.M. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007; 119: 2: 237–246.
4. Steinberger J., Daniels S., Eckel R. et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119: 1–20.
5. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R. et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 24: 2710–2738.
6. Parker E.D., Schmitz K.H., Jacobs D.R.J. et al. Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: the CARDIA Study. *Am J Public Health*. 2007; 97: 703–709.
7. Dimeo F., Pagonas N., Seibert F. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 3: 653–658.
8. Palatini P. Cardiovascular effects of exercise in young hypertensives. *Int J Sports Med* 2012; 33: 9: 683–690.
9. Cornelissen V.A., Fagard R.H., Coeckelberghs E., Vanhees L. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2011; 58: 950–958.
10. Berge H.M., Isern C.B., Berge E. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review. *Br J Sports Med* 2015; 49: 11: 716–723.
11. Sharma S., Merghani A., Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J* 2015; 36: 23: 1445–1453.
12. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H. et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516–524.
13. Kjeldsen S.E., Mundal R., Sandvik L. et al. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19: 1343–1348.
14. Садыкова Д.И., Латфуллин И.Я. Эссенциальная артериальная гипертензия у спортсменов Каз мед журн 2012; 93: 6: 927–931. (Sadykova D.I., Latfullin I.Ya. Arterial hypertension in athletes. *Kaz med zhurn* 2012; 93: 6: 927–931).
15. Bruno R.M., Cartoni G., Taddei S. Hypertension in special populations: athletes. *Future Cardiol* 2011; 7: 4: 571–584.
16. Leyk D., Rither I., Wunderlich M. et al. Utilization and Implementation of Sports Medical Screening Examinations: Survey of More Than 10000 Long-Distance Runners. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 36: 609–614.
17. Trachsel L.D., Carlen F., Brugger N. et al. Masked hypertension and cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes. *J Hypertens* 2015; 33: 6: 1276–1283.
18. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, Ассоциации детских кардиологов России. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 4: Приложение 1: 253–288. (Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Leont'eva I.V. et al. Diagnostics, treatment, and management arterial hypertension in children and adolescents Clinical guidelines of Russian Cardiology Society, Russian medical Society of arterial hypertension, Pediatrics' Cardiology Association of Russia. Second update. *Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika* 2009; 8: 4: Suppl 1: 253–288).
19. Miyachi M., Kawano H., Sugawara J. et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study *Circulation* 2004; 110: 2858–2863.
20. Pavlik G., Major Z., Csajági E. et al. The athlete's heart. Part II: influencing factors on the athlete's heart: types of sports and age (review). *Acta Physiol Hung* 2013; 100: 1: 1–27.
21. Helzberg J.H., Waeckerle J.F., Camilo J. et al. Comparison of cardiovascular and metabolic risk factors in professional baseball players versus professional football players. *Am J Cardiol* 2010; 106: 5: 664–667.
22. Balady G.J., Drezner J.A. Tackling cardiovascular health risks in college football players. *Circulation* 2013; 128: 5: 477–480.
23. Carbuñ A.F., Womack J.W., Green J.S. et al. Performance and blood pressure characteristics of first-year national collegiate athletic association division I football players. *J Strength Cond Res* 2008; 22: 4: 1347–1354.
24. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens* 2003; 16: 229–232.
25. Weiner R.B., Wang F., Isaacs S.K. et al. Blood pressure and left ventricular hypertrophy during american-style football participation *Circulation* 2013; 128: 524–531.
26. Allen T.W., Vogel R.A., Lincoln A.E. et al. Body size, body composition, and cardiovascular disease risk factors in NFL players. *Phys Sportsmed* 2010; 38: 1: 21–27.
27. Baron S.L., Hein M.J., Lehman E., Gersic C.M. Body mass index, playing position, race, and the cardiovascular mortality of retired professional football players. *Am J Cardiol* 2012; 109: 6: 889–896.
28. Tucker A., Vogel R., Lincoln A. et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among national football league players. *JAMA* 2009; 301: 20: 2111–2119.
29. Dixit S., Hecht S., Concoff A. Cardiovascular risk factors in football players. *Curr Sports Med Rep* 2011; 10: 6: 378–382.
30. Baggish A.L., Weiner R.B., Yared K. et al. Impact of family hypertension history on exercise-induced cardiac remodeling. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1: 101–106.
31. Whelton P.K., Appel L.J., Sacco R.L. et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation* 2012; 126: 2880–2889.
32. Laine M.K., Kujala U.M., Eriksson J.G. Former male elite athletes and risk of hypertension in later life. *J Hypertens* 2015; 33: 8: 1549–1554.
33. Karpinos A.R., Roumie C.L., Nian H. et al. High prevalence of hypertension among collegiate football athletes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 6: 716–723.
34. Pokharel Y., Macedo F.Y., Nambi V. et al. Neck circumference is not associated with subclinical atherosclerosis in retired National Football League players. *Clin Cardiol* 2014; 37: 7: 402–407.

35. Guo J., Zhang X., Wang L. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among chinese professional athletes of strength sports with different body weight categories. PLoS ONE 2013; 8: 11: e79758.
36. Cis Spoturno A.C., Paz-Sauquillo M.T., López-Zea M., Fernández-Rostello E.A. Cardiovascular risk factors encountered during medical examination in athletic children. Arch Argent Pediatr 2013; 111: 6: 472–475.
37. O'Farrell A.M., Allwright S.P., Kenny S.C., Roddy G. Alcohol use among amateur sportsmen in Ireland. BMC Research Notes 2010; 3: 313.
38. Angell P., Chester N., Green D. et al. Anabolic steroids and cardiovascular risk. Sports Med 2012; 42: 2: 119–134.
39. Gheshlaghi F., Piri-Ardakani M.R., Masoumi G.R. et al. Cardiovascular manifestations of anabolic steroids in association with demographic variables in body building athletes. J Res Med Sci 2015; 20: 2: 165–168.
40. Diehl K., Thiel A., Zipfel S. et al. Elite adolescent athletes' use of dietary supplements: characteristics, opinions, and sources of supply and information. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2012; 22: 3: 165–174.
41. Perera N.J., Steinbeck K.S., Shackel N. The adverse health consequences of the use of multiple performance-enhancing substances – a deadly cocktail. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 12: 4613–4618.
42. Petróczy A., Naughton D.P., Pearce G. et al. Nutritional supplement use by elite young UK athletes: fallacies of advice regarding efficacy. J Int Soc Sports Nutr 2008; 5: 22.
43. Cubera I.G. Left ventricular mass index and sports: the influence of different Sports activities and arterial blood pressure. Int J Cardiol 2000; 75: 2: 261–265.
44. Смоленский А.В., Золичева С.Ю., Михайлова А.В. и др. Морфофункциональные отличия юных гребцов с повышенным уровнем артериального давления. Физиол чел 2010; 4: 15–19. (Smolenskij A.V., Zolicheva S.Yu., Mihajlova A.V. et al. Morpho-functional changes of young rowers with arterial hypertension. Fiziol chel 2010; 4: 15–19.)
45. Khoury Ph.R., Mitsnefes M., Daniels S.R., Kimball T.R. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 709–714.
46. Caselli S., Maron M.S., Urbano-Moral J.A. et al. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2014; 114: 9: 1383–1389.
47. Utomi V., Oxborough D., Whyte G.P. et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. Heart 2013; 99: 23: 1727–1733.
48. Petriz B.A., Franco O.L. Effects of hypertension and exercise on cardiac proteome remodelling. Biomed Res Int 2014; 2014: 634132.
49. Galderisi M., Lomoriello V.S., Santoro A. et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 11: 1190–1198.
50. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555–576.
51. Бойцов С.А., Колос И.П., Лидов П.И., Смоленский А.В. Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов (РАСМИРБИ), Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), Ассоциации детских кардиологов России. Национальные рекомендации по допуску к занятиям спортом и участию в соревнованиях спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы Рац фармакотерап в кардиол 2011; 7: 6: Приложение: 2–60. (Bojcov S.A. Kolos I.P., Lidov P.I., Smolenskij A.V. Joint Working group on recommendations preparation of the All-Russian scientific societies of cardiologists (VNOK), the Russian association on sports medicine and rehabilitation of patients and disabled people (RASMIRBI), the Russian society of Holter monitoring and a noninvasive electrophysiology (ROHMiNE), Association Pediatrics's cardiologists of Russia. National recommendations about sport activity admission and competition participation in athletes with cardiovascular disorders. Rats farmakoterap v kardiol 2011; 7: 6: Suppl: 2–60.)
52. Demorest R., Washington R. Council on Sports Medicine and Fitness. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. Pediatrics 2010; 125: 1287–1294.
53. Urbina E., Alpert B., Flynn J. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 52: 433–451.
54. Макаров Л.М., Федина Н.Н., Коломятова В.Н. и др. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных спортсменов при пробе с дозированной физической нагрузкой. Педиатрия 2015; 94: 2: 102–104. (Makarov L.M., Fedina N.N., Komolyatova V.N. et al. The norm value of arterial blood pressure in young athletes during exercise test. Peditriya 2015; 94: 2: 102–104.)
55. Деев В.В., Бадтиева В.А., Павлов В.И., Орджоникидзе З.Г. О критериях гипертензии в спорте. Тезисы докладов 15-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), 7-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 23–24 апреля 2014, Белгород М.: ООО «Дизарт Тим», 2014; 49–50. (Deev V.V., Badtieva V.A., Pavlov V.I., Ordzhonikidze Z.G. About hypertension criteria in sport. Abstracts of 15 Congress of Russia society of Holter monitoring and noninvasive electrophysiology (ROHMiNE), 7 Russia Congress «Clinical electrocardiology», 23–24 April 2014, Belgorod M.: ООО «Dizart Tim», 2014; 49–50.)
56. Mancina G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–2219.
57. Leischik R., Spelsberg N., Niggemann H. et al. Exercise-induced arterial hypertension – an independent factor for hypertrophy and a ticking clock for cardiac fatigue or atrial fibrillation in athletes? F1000 Research 2014; 3: 105.
58. The World Anti-Doping Code THE 2015 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL STANDARD The official text of the Prohibited List shall be maintained by WADA and shall be published in English and French. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-prohibited-list-en.pdf>
59. Asplund C. Treatment of hypertension in athletes: an evidence-based review. Phys Sportsmed 2010; 38: 1: 37–44.
60. Oliveira L.P., Lawless C.E. Hypertension update and cardiovascular risk reduction in physically active individuals and athletes. Phys Sportsmed 2010; 38: 1: 11–20.

Поступила 24.08.15

Распределение аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком

Ю.Г. Лугачева, И.В. Кулагина, И.А. Ковалев, Е.В. Кривошеков, О.С. Янулевич, И.В. Плотникова, О.В. Мусатова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск; ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

The distribution of allelic variants in the folate cycle enzyme genes and the level of homocysteine in patients with congenital heart disease and functional single ventricle

Yu.G. Lugacheva, I.V. Kulagina, I.A. Kovalev, E.V. Krivoshchekov, O.S. Yanulevich, I.V. Plotnikova, O.V. Musatova

Research Institute of Cardiology, Tomsk; Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Целью исследования явился анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла у 102 детей с врожденным пороком сердца с функционально единственным желудочком и 89 здоровых детей. У 58 (56,9%) детей с пороком сердца выявлялся «дикий» тип 677CC гена MTHFR, у 37 (36,3%) – гетерозиготный вариант 677CT, у 7 (6,9%) – гомозиготный вариант 677TT. У 45 (44,1%) детей с пороками сердца отмечалось носительство «дикого» типа 1298AA гена MTHFR, у 53 (52,0%) – гетерозиготного 1298AC, у 4 (3,9%) – гомозиготного 1298CC. Полиморфизм в гене MTR A2756G распределился у детей с пороками сердца следующим образом: у 58 (56,9%) – «дикий» тип (AA), у 40 (39,2%) – гетерозиготный (AG), у 4 (3,9%) – гомозиготный генотип (GG). При исследовании полиморфизма A66G гена MTRR у 19 (18,6%) пациентов определялся «дикий» тип 66AA, у 58 (56,9%) – гетерозиготный 66AG, у 25 (24,5%) – гомозиготный генотип 66GG. Распределение генотипов не отличалось от такового у здоровых детей. В группе детей с врожденными пороками сердца независимо от носительства полиморфизма генов ферментов фолатного цикла прослеживалась тенденция к повышению уровня гомоцистеина в плазме крови. Средний уровень гомоцистеина у носителей генотипа TT гена MTHFR был достоверно выше по сравнению с детьми-носителями генотипа CC: 9,0 и 6,3 мкмоль/л соответственно ($p=0,02$).

Ключевые слова: дети, врожденный порок сердца, полиморфизм генов, MTHFR, MTR, MTRR, ферменты фолатного цикла, гомоцистеин.

The purpose of the investigation was to analyze the distribution of genotypes and allelic variants of the folate cycle enzyme genes in 102 children with congenital heart disease and functional single ventricle and in 89 healthy children. Wild-type MTHFR 677CC was found in 58 (56.9%) children with heart disease, the MTHFR 677CT heterozygous variant was present in 37 (36.3%), the MTHFR 677TT homozygous variant was in 7 (6.9%). Carriage of wild-type MTHFR 1298AA was observed in 45 (44.1%) patients with heart disease; that of the MTHFR 1298AC heterozygous variant was noted in 53 (52.0%) and the MTHFR 1298CC homozygous variant was seen in 4 (3.9%). MTR A2756G gene polymorphism in children with heart disease was distributed as follows: wild-type (AA) in 58 (56.9%) children; the heterozygous (AG) genotype in 40 (39.2%), and the homozygous (GG) genotype in 4 (3.9%). Examination of MTRR A66G gene polymorphism revealed wild-type 66AA in 19 (18.6%) patients, the heterozygous 66AG genotype in 58 (56.9%), and the homozygous 66GG genotype in 12 (24.5%). The genotype distribution did not differ from that in the healthy children. Regardless of the carriage of folate cycle enzyme gene polymorphisms, the plasma homocysteine level tended to increase in the group of patients with congenital heart disease. The mean homocysteine level was significantly higher in the carriers of the MTHFR genotype TT than in the children carrying the genotype CC: 9.0 and 6.3 $\mu\text{mol/l}$, respectively ($p=0.02$).

Key words: children, congenital heart disease, gene polymorphisms, MTHFR, MTR, MTRR, folate cycle enzymes, homocysteine.

Фолатный цикл – каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Ключевым этапом в данном процессе является синтез метионина из гомоцистеина. Это достигается в процессе превращения фолатов: восстановления 5,10-метилен-

тетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Метильная группа переносится на витамин B₁₂, который затем отдает ее

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:55–59

Адрес для корреспонденции: Лугачева Юлия Геннадьевна – врач клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии
Кулагина Ирина Владимировна – к.м.н., зав. той же лабораторией
Мусатова Ольга Валерьевна – к.м.н., врач той же лаборатории
Кривошеков Евгений Владимирович – д.м.н., вед. научн. сотр. отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением 2 указанного учреждения

Янулевич Ольга Сергеевна – к.м.н., врач-детский кардиолог того же отделения

Плотникова Ирина Владимировна – д.м.н., и.о. рук. отделения детской кардиологии того же учреждения
2634012 Томск, ул. Киевская, д. 111-а

Ковалев Игорь Александрович – д.м.н., проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионинсинтазы (MTR). Показано, что в некоторых случаях витамин B₁₂ может окисляться, что сопровождается подавлением метионинсинтазы. Для восстановления активности фермента необходимо метилирование с помощью фермента метионинсинтаза-редуктазы (MTRR) [1–3].

Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению его уровня в плазме. Гомоцистеин оказывает выраженное токсическое, атерогенное и тромбофилическое действие, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов [2, 4–6]. В последние годы особый интерес представляют исследования уровня гомоцистеина в популяциях. Ряд авторов считает, что гипергомоцистеинемия является независимым предиктором риска развития артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов [7].

Одной из важных проблем остается развитие обширных венозных тромбозов после гемодинамических коррекций функционально единственного желудочка сердца в раннем и позднем послеоперационном периодах. Особенно часто развитие тромбозов отмечается у пациентов с перерывом нижней полой вены в связи с низкой скоростью кровотока в печеночных венах, в том числе и на фоне приема антикоагулянтной терапии [8]. Венозные тромбозы и тромбоэмболии приводят к развитию ишемических инсультов, хилоторакса, фибрилляции предсердий. В 25% случаев тромбозы и тромбоэмболии являются причиной летального исхода у пациентов с функционально единственным желудочком [9, 10].

Несмотря на достижения последних десятилетий в области кардиохирургии врожденных пороков сердца, интервенционной кардиологии и терапии сердечно-сосудистых заболеваний у детей, профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий остается серьезной проблемой в решении которой имеется значительный ресурс снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы данные изучения аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла у 191 ребенка в возрасте от периода новорожденности до 14 лет, в том числе у 102 пациентов с врожденным пороком сердца с функционально единственным желудочком и 89 здоровых детей. Группы детей были сопоставимы по возрасту: средний возраст детей в группе с врожденными пороками сердца составил 3,3 (0,6; 5,0) года; в группе здоровых детей – 2,6 (1,25; 7,0) года.

Материалом исследования являлась цельная стабилизированная кровь. Образцы ДНК пациентов были исследованы на наличие однонуклеотидных полиморфизмов в генах ферментов фолатного цикла: MTHFR: 677 C>T и 1298 A>C; MTR: 2756 A>G, MTRR: 66 A>G.

Генотип определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием коммерческих наборов реагентов (ДНК-Технология, Россия).

Уровень гомоцистеина в плазме крови определяли у 44 пациентов с врожденными пороками сердца. За нормальные значения принимали следующие показатели: менее 5 мкмоль/л у детей в возрасте до 10 лет, менее 10 мкмоль/л у детей 10–15 лет, менее 15 мкмоль/л у детей старше 15 лет [11]. Содержание в плазме крови гомоцистеина оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы AXIS-SHIELD Diagnostics Limited (Соединенное Королевство).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 20.0. При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: Me (IQR), где Me – медиана, IQR (Interquartile range) – интерквартильный размах между значениями 25–75-го перцентиля (при распределении данных, отличающихся от нормального). Показатели, характеризующие качественные признаки, выражали в абсолютных числах и относительных величинах в процентах.

Сравнения частот аллелей и генотипов между исследованными выборками проводили, используя критерий 2 и точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости $p < 0,005$.

Для данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса, в случае попарных сравнений – критерий Манна–Уитни. С целью преодоления проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Результаты молекулярно-генетических исследований изучаемых генов ферментов фолатного цикла у обследованных пациентов представлены в табл. 1. Гетерозиготное носительство СТ гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы в группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца выявлено в 36,3% случаев, в группе здоровых детей – в 37,1%. Гомозиготное носительство генотипа ТТ гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы наблюдалось в 6,9 и 14,6% случаев соответственно, что согласуется с частотой встречаемости данной мутации в европейской популяции (5–15%).

Полиморфный вариант С677Т гена MTHFR наследуется по аутосомно-рецессивному типу и изменение активности метилентетрагидрофолатредуктазы наиболее выражено у лиц с генотипом ТТ. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента снижена на 70%, а у гетерозигот – на 35%. Уменьшение активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы приводит к легкой или умеренной гипергомоцистеинемии, которая обуславливает нарушения в свертываю-

Таблица 1. Распределение и частота встречаемости аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла у обследованных пациентов

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа детей с врожденными пороками сердца (n=102)		Группа здоровых детей (n=89)		Критерий Фишера/ χ^2
			распределение генотипа, %	частота аллеля	распределение генотипа, %	частота аллеля	
MTHFR	C677T	CC	56,9	C=0,75 T=0,25	48,3	C=0,67 T=0,33	$\chi^2=3,387$ $p=0,177$
		CT	36,3		37,1		
		TT	6,9		14,6		
MTHFR	A1298C	AA	44,1	A=0,70 C=0,30	50,6	A=0,73 C=0,27	F=1,003 $p=0,629$
		AC	52,0		44,9		
		CC	3,9		4,5		
MTR	A2756G	AA	56,9	A=0,76 G=0,24	57,3	A=0,75 G=0,25	F=0,876 $p=0,671$
		AG	39,2		36,0		
		GG	3,9		6,7		
MTRR	A66G	AA	18,6	A=0,47 G=0,53	24,7	A=0,51 G=0,49	$\chi^2=1,047$ $p=0,621$
		AG	56,9		52,8		
		GG	24,5		22,5		

Примечание: Сравнение контрольных и опытных частот проводилось с помощью критерия χ^2 на непрерывность при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводилось с использованием точного критерия Фишера. n – количество обследованных пациентов.

Таблица 2. Уровень гомоцистеина крови в группе обследованных пациентов (n=44) в зависимости от носительства аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла

Полиморфизм	Генотип	Уровень Гомоцистеина, мкмоль/л Me (IQR)	Критерий Краскела–Уоллиса	Критерий Манна–Уитни
MTHFR C677T	CC	6,3 (4,8;7,3)	$\chi^2=7,8$ $p=0,002$	$p_{1-2}=0,479$
	CT	7,0 (5,3;7,8)		$p_{1-3}=0,02$
	TT	9,0 (8,6;9,2)		$p_{2-3}=0,06$
MTHFR A1298C	AA	7,4 (5,7;8,6)	$\chi^2=4,5$ $p=0,104$	$p_{1-2}=0,039$
	AC	6,1 (4,5;7,4)		$p_{1-3}=0,353$
	CC	6,2 (5,3;7,0)		$p_{2-3}=0,957$
MTR A2756G	AA	7,5 (5,7;8,6)	$\chi^2=5,1$ $p=0,080$	$p_{1-2}=0,101$
	AG	6,7 (4,7;7,3)		$p_{1-3}=0,060$
	GG	4,8 (4,7;4,8)		$p_{2-3}=0,303$
MTRR A66G	AA	8,9 (6,9;11,7)	$\chi^2=3,05$ $p=0,217$	$p_{1-2}=0,095$
	AG	6,5 (5,0;7,5)		$p_{1-3}=0,427$
	GG	7,4 (5,3;8,2)		$p_{2-3}=0,405$

Примечание: Me – медиана; IQR – интерквартильная широта (25 – 75-й процентиль); p – уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни); критерий множественных сравнений Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони; p – уровень значимости различий между: 1 – «дикий» тип, 2 – гетерозигота, 3 – гомозигота.

шей системе крови. Описана взаимосвязь полиморфизма C677T с венозными и артериальными тромбозами, риск развития которых особенно возрастает у гомозиготных носителей по мутантному аллелю [2, 12, 13]. В нашем исследовании в группе пациентов с врожденными пороками сердца независимо от носительства полиморфизма прослеживалась тенденция повышенного

уровня гомоцистеина в плазме крови. Средний уровень гомоцистеина у носителей генотипа TT был значимо выше по сравнению с детьми-носителями генотипа CC: 9,0 и 6,3 мкмоль/л соответственно, $p=0,02$ (табл. 2).

Вторым распространенным полиморфизмом в гене MTHFR является транзигция A1298C. В нашем исследовании в группе пациентов с функционально

единственным желудочком гетерозиготный генотип AC диагностирован в 52,0% случаев, в группе здоровых детей — в 44,9%; гомозиготный генотип CC — в 3,9 и 4,5% случаев соответственно. Полиморфизм A1298C гена MTHFR менее изучен, частота встречаемости генотипов A/C, C/C составляет 20–30% [2, 13, 14]. В работе Е.А. Трифионовой и соавт. [15] гетерозиготный генотип AC диагностирован в 48,0% случаев, гомозиготный генотип CC — в 12%. Увеличение количества гетерозигот связывают с небольшим объемом выборки, а также спецификой популяционно-генетических процессов в популяции, которая может быть связана как с характеристиками генетико-демографической структуры популяции, так и со сцеплением с функционально значимым локусом. При наличии аллеля 1298C также снижается активность фермента, хотя и не так значительно, как при полиморфизме аллеля 677T. У лиц, гомозиготных по мутации A1298C, отмечается снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы примерно до 60% от нормы, однако повышения уровня гомоцистеина в крови не наблюдается [2, 13]. В нашей группе у детей с функционально единственным желудочком средний уровень гомоцистеина у носителей генотипа AA был повышен и равен 7,4 мкмоль/л, у детей с генотипом AC он составил 6,1 мкмоль/л и генотипом CC — 4,8 мкмоль/л (см. табл. 2). Достоверных различий уровня гомоцистеина между носителями генотипов полиморфизма A1298C гена MTHFR выявлено не было.

В гене MTR гетерозиготное носительство генотипа AG в группе пациентов с функционально единственным желудочком выявлено в 39,2% случаев, в группе здоровых детей — в 36,0%. Гомозиготное носительство генотипа GG гена MTR наблюдалось в 3,9 и 6,7% случаев соответственно. Частота встречаемости генотипов A/G, G/G составляет 20–30% в европейской популяции. Снижение функциональной активности V_{12} -зависимой метионинсинтазы сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, повышением риска развития синдрома Дауна у потомства и нарушения нервной трубки [1, 2, 16, 17].

Клиническое значение мутантных генов фолатного цикла существенно различается у людей, проживающих в европейской, американской и азиатской частях света. В ряде регионов (жители Италии, Китая) «патологический» аллель 2756 GG гена MTR проявляет протективный эффект в отношении развития артериального тромбоза [18, 19]. В исследовании О.А. Львовой и соавт. [20] у пациентов с нормальным вариантом

2756 AA гена MTR отмечался более высокий уровень гомоцистеина, чем в случае носительства аллелей 2756 AG и 2756 GG. В нашем исследовании у детей с функционально единственным желудочком сердца, являющихся носителями генотипа AA, средний уровень гомоцистеина был равен 7,5 мкмоль/л и не отличался от такового у детей с генотипами AG и GG — 6,7 и 6,2 мкмоль/л соответственно (см. табл. 2).

При исследовании полиморфизма гена MTRR гетерозиготное носительство генотипа AG в группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца выявлено в 56,9% случаев, в группе здоровых детей — в 52,8%. Гомозиготное носительство генотипа GG данного гена наблюдалось в 24,5 и 22,5% случаев соответственно. Полиморфизм гена влечет за собой нарушение метаболизма гомоцистеина, повышение его концентрации в крови и усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмами генов MTHFR и MTR. Частота встречаемости генотипов A/G, G/G в европейской популяции — 40–50% [14, 21]. В группе детей с врожденным пороком сердца средний уровень гомоцистеина у носителей генотипа AA был повышен и составлял 8,9 мкмоль/л, у детей с генотипом AG он составил 6,5 мкмоль/л и генотипом GG — 7,4 мкмоль/л (см. табл. 2). Достоверных различий уровня гомоцистеина между носителями полиморфизма A66G гена фермента MTRR выявлено не было.

Заключение

В работе проанализирована частота встречаемости аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с врожденным пороком сердца с функционально единственным желудочком и у здоровых детей. Распределение вариантов генов ферментов фолатного цикла у детей с функционально единственным желудочком сердца не отличалось от такового в группе здоровых детей. Наследственные нарушения ферментов фолатного цикла могут обуславливать повышенный уровень гомоцистеина. Полученные данные указывают на взаимосвязь аллель ТТ гена MTHFR и уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов с врожденными пороками сердца. Гипергомоцистеинемия является существенным предиктором развития венозных и артериальных тромбозов в сочетании с факторами риска, обусловленными особенностями гемодинамики после выполнения тотального кавапульмонального соединения и разделения кругов кровообращения у детей с функционально единственным желудочком сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миктадова А.В. Полиморфизм генов фолатного цикла и предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям. Главный врач юга России 2011; 4: 27: 16–18. (Miktadova A.V. Polimorfizm of genes of a folatny cycle

and predisposition to cardiovascular diseases. Glavnyj vrach yuga Rossii 2011; 4: 27: 16–18.)

2. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестн новых мед технол 2007; 10: 1:

- 91–96. (Fetisova I.N. Polimorphism of genes of a folat exchange and illness of the person. *Vestn novykh med tekhnol* 2007; 10: 1: 91–96.)
3. *Durmazlar S.P.* Hyperhomocysteinemia in patients with stasis dermatitis and ulcer: a novel finding with important therapeutic implications. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 6: 336–339.
4. *Akbulut S.* Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 19: 2411–2416.
5. *Di Minno M.N.* Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 5: 942–961.
6. *Miyaki K.* Genetic polymorphisms in homocysteine metabolism and response to folate intake: a comprehensive strategy to elucidate useful genetic information. *J Epidemiol* 2010; 20: 4: 266–270.
7. *Brattstrom L.* Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. The result of a metaanalysis. *Circulation* 1998; 98: 2520–2526.
8. *Konstantinov I.E., Puga F.J., Alexi-Meskishvili V.V.* Thrombosis of intra and extracardiac conduits after modified Fontan operation in patients with azygous continuation of the inferior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 5: 1641–1644.
9. *Airan B., Sharma R., Chowdhury U.K. et al.* Univentricular repair: is routine fenestration justified? *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1900–1906.
10. *Azaki A., McCrindle B.W., Arsdell G.V. et al.* Extracardiac versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 122: 1219–1228.
11. *Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В.* Гомоцистеин. М.: Реафарм, 2002; 48. (Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Chervyakova N.V. Homocysteine. M.: Reafarm, 2002; 48.)
12. *Баркаган З.С.* Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Ангиол и сосуд хирургия* 2002; 1: 65–71. (Barkagan Z.S. Hyperhomocysteinemia as independent risk factor of defeat and trombirovaniye of blood vessels. *Angiol i sosud khirurgiya* 2002; 1: 65–71.)
13. *Friso S.* A1298C methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease: relationships with C677T polymorphism and homocysteine/folate metabolism. *Clin Exp Med* 2002; 2: 7–12.
14. *Гречанина Е.Я.* Распространенность полиморфизмов C677T MTHFR и A66G MTRR генов системы фолатного цикла в популяции Восточной Украины. *Акт пробл акуш и гинекол, клин иммунол и мед генетики* 2010; 2: 91–97. (Grechanina E.Ya. The prevalence of polymorphisms of C677T MTHFR and A66G MTRR of genes of system of a folat cycle in population of East Ukraine. *Akt probl akush i ginekolog, klin immunol i med genetiki* 2010; 2: 91–97.)
15. *Трифонов Е.А.* Генетическое разнообразие и неравновесие по сцеплению в локусе метилентетрагидрофолатредуктазы. *Генетика* 2008; 44: 10: 1410–1419. (Trifonova E.A. A genetic variety and a disbalance on coupling in a methylenetetrahydrofolate reductase locus. *Genetika* 2008; 44: 10: 1410–1419.)
16. *Гречанина Е.Я.* Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2009; 1: 53–61. (Grechanina E.Ya. Hereditary violations of an exchange of sulfur-containing amino acids. *Ros vestn perinatol i pediater* 2009; 1: 53–61.)
17. *Özer I.* Retrospective Approach to Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations in Children. *Pediatric Neurology* 2011; 45: 34–38.
18. *De Marco P., Calevo M.G., Moroni A. et al.* Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J Hum Genet* 2002; 47: 6: 319–324.
19. *Zhang G., Dai C.* Gene polymorphisms of homocysteine metabolism, related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases. *Thromb Res* 2001; 104: 3: 187–195.
20. *Львова О.А.* Генетически детерминированные нарушения гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей. *Журн неврол и психиатр* 2011; 12: 3–9. (Lvova O.A. Geneticheski the determined haemo coagulation violations as the reason of ischemic strokes at children. *ZHurn nevrol i psikhiatr* 2011; 12: 3–9.)
21. *Zetterberg H.* No association between the MTHFR A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease. *Thromb Res* 2002; 108: 127–131.

Поступила 16.07.15

Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей

А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, С.Б. Орехова

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

Clinical and diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 measurement in children with microbial inflammatory kidney and urinary tract diseases

A.V. Eremeeva, V.V. Dlin, A.A. Korsunsky, S.B. Orekhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

Цель исследования: изучение клинической и диагностической значимости определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), в моче у детей с инфекцией мочевых путей ($n=15$) и пиелонефритом ($n=15$). Возраст больных колебался от 1 года до 16 лет (средний возраст $7,32 \pm 4,52$ года). Верификация диагноза проводилась на основании клинико-лабораторных данных, анамнеза заболевания и инструментального обследования. Уровень NGAL измеряли в моче с помощью иммуноферментного анализа (набор BioVendor Laboratory Medicine); показатель пересчитывали на 1 мг креатинина. Установлено, что уровень NGAL в моче зависит от степени повреждения паренхимы почек. Показана зависимость между экскрецией NGAL в острый период пиелонефрита и выявлением почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии. В группе детей с острым пиелонефритом установлена прямая корреляционная связь средней силы между почечной экскрецией NGAL и величиной лейкоцитоза, а также уровнем С-реактивного белка в крови. Полученные результаты позволяют рекомендовать определение уровня NGAL в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера для раннего выявления поражения почечной паренхимы.

Ключевые слова: дети, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), острый пиелонефрит, инфекция мочевых путей.

Objective: to study the clinical and diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) measurement in children with urinary tract infection ($n=15$) and pyelonephritis ($n=15$). The patients' age was 1 to 16 years (mean age, 7.32 ± 4.52 years). The diagnosis was verified on the basis of clinical and laboratory findings and medical history and instrumental examination data. Urinary NGAL levels were measured by enzyme immunoassay (a BioVendor Laboratory Medicine kit) and calculated with reference to mg of creatinine. Urinary NGAL levels were established to depend on the degree of renal parenchymal damage. The investigation showed a relationship between the excretion of NGAL during the acute phase of pyelonephritis and the detection of renal scarring, as evidenced by statistical DMCA nephrosцинтиграфии. The acute pyelonephritis group exhibited a moderate direct correlation between the renal excretion of NGAL and the degree of leukocytosis and the blood levels of C-reactive protein. The findings allow recommendations for measuring urinary NGAL levels as an additional noninvasive marker for the early detection of renal parenchymal damage.

Key words: children, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, acute pyelonephritis, urinary tract infection.

В последние годы отмечается увеличение частоты заболеваний органов мочевой системы у детей, в структуре которых доля микробно-воспалительных поражений почек и мочевых путей достигает 80%. Распространенность инфекционно-воспалительных

заболеваний мочевой системы в детском возрасте в Российской Федерации составляет 18 на 1000 детской популяции [1, 2]. Дебют данной группы заболеваний нередко отмечается на фоне ОРВИ, кишечных инфекций, после вакцинации или переохлаждения.

Инфекции мочевой системы являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, с которыми сталкиваются педиатры [3–5]. Ранняя диагностика и лечение указанных заболеваний крайне важны [6,7]. Верификация инфекции мочевых путей и острого пиелонефрита у детей в первичном звене до настоящего времени остается сложной проблемой, так как на ранних стадиях симптомы могут быть минимальными или ограничиваться только лихорадкой, а образцы мочи для микробиологического исследования у детей раннего возраста часто трудно получить. Проблема совершенствования диагностики инфекции мочевых путей и пиелонефрита

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:60–65

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Первого МГМУ им.И.М. Сеченова

Корсунский Анатолий Александрович — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им.Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул.Талдомская, д.2.

Орехова Светлана Борисовна — к.м.н., зав. 3-м педиатрическим отделением Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского 123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

у детей продолжает оставаться одной из актуальных в педиатрической нефрологии.

Ввиду неспецифичности клинических симптомов большое значение в постановке диагноза воспалительных заболеваний мочевой системы имеют лабораторные и инструментальные методы исследования. В обследовании детей с предполагаемой инфекцией мочевой системы предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам с высокой чувствительностью. Трудности проведения дифференциальной диагностики инфекции мочевых путей и пиелонефрита вынуждают искать новые маркеры, помогающие установить правильный диагноз и своевременно провести необходимую терапию. Разработка и поиск новых биомаркеров в моче для верификации бактериального воспаления в почечной ткани, которое в дальнейшем может приводить к развитию тубулоинтерстициального фиброза, является важной задачей в детской нефрологии.

В последнее время предложены новые потенциальные биомаркеры бактериального воспаления, среди которых интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекулы повреждения почек (KIM-1) и некоторые другие.

К наиболее интересным и менее изученным относится липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин, который первоначально был идентифицирован в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул. NGAL выходит в плазму крови из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах их клеток. NGAL является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа, связан с реакциями врожденного иммунитета, дифференцировкой, неогенезом и выживанием клеток [9,10]. Выявлено, что плазменный NGAL свободно фильтруется клубочками, но затем в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. По этой причине в моче преобладает «ренальный» пул NGAL, синтезируемый в почках, данный пул NGAL не поступает в систему кровообращения, а полностью экскретируется в мочу. Показано, что при повреждении проксимальных канальцев происходит быстрое увеличение синтеза мРНК, кодирующей NGAL, в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках. Его основные функции заключаются в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь эпителиальных [8, 11, 12].

В литературе приводятся данные об уровне NGAL в моче у детей при заболеваниях почек. По результатам обследования 60 детей с инфекцией мочевых путей, этот показатель составил 91,02 нг/мл против 14,29 нг/мл у 29 детей в контрольной группе. По данным исследователей, при уровне NGAL

20 нг/мл диагностировалась инфекция мочевого тракта с чувствительностью 97% и специфичностью 76%. Авторы считают, что показатель NGAL в моче может применяться как новый чувствительный маркер для ранней верификации инфекции мочевых путей [13]. В другом исследовании, где проводили сопоставление определения экскреции NGAL с результатами посева мочи и симптомами инфекции мочевых путей, за диагностически значимый уровень было принято значение 5,75 нг/мл в моче, однако статистически достоверной разницы ($p=0,064$) между показателем NGAL у детей с подтвержденной и не подтвержденной инфекцией не получено [14]. Анализируя результаты этого исследования, необходимо отметить, что повышение экскреции NGAL ассоциировалось только с симптомами инфекции мочевых путей и положительным посевом мочи, в то время как не учитывались признаки поражения тубулоинтерстициального отдела почек. По данным других авторов, повышение экскреции NGAL при микробно-воспалительных изменениях в проксимальных канальцах ниже значений NGAL, определяемых при ишемии-реперфузии паренхимы почек, характерных для острого повреждения почек, острого тубулярного некроза или острого тубулоинтерстициального нефрита [15]. Возможно, отсутствие информации относительно содержания в моче данного маркера при различных поражениях почек приводит к противоречивым данным о диагностической значимости уровня экскреции NGAL.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической и диагностической значимости определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), в моче у детей с инфекцией мочевых путей и пиелонефритом.

Характеристика детей и методы исследования

В нефрологическом отделении ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского были обследованы 30 детей с воспалительными заболеваниями мочевой системы. Возраст детей колебался от 1 года до 16 лет (средний возраст $7,32 \pm 4,52$ года), девочек было 26 (86,6%), мальчиков — 4 (13,4%). Всем больным было проведено обследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов. Наряду с общепринятыми лабораторными методами исследования (общие анализы крови и мочи, бактериологическое исследование мочи, определение мочевины и креатинина в крови, общего белка крови, креатинина в моче, концентрационной способности почек по пробе Зимницкого), использовали и специальные методы исследования. Уровень NGAL измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа (набор BioVendor Laboratory Medicine) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводилось на автоматическом микропланшетном фотометре. Уровень NGAL в моче выражали в на-

нограммах на 1 мл, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации показателя определялся уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывался на 1 мг креатинина.

Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. Микционная цистогрфия проводилась через 3 мес и более детям, перенесшим острый пиелонефрит. Статическую сцинтиграфию выполняли через 6 мес после атаки пиелонефрита или инфекции мочевых путей с использованием радиофармпрепарата Техне-мек 99м Тс (2,3-димеркаптосукцинатацетат, ДМСА) активностью 100–150 МБк в зависимости от возраста и массы тела ребенка (ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом таблиц сопряженности качественных признаков с определением χ^2 и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам проведенного комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования были выделены две группы больных. В 1-ю группу вошли дети с течением острого пиелонефрита ($n=15$), во 2-ю — дети с течением инфекции мочевыводящих путей ($n=15$). Средний возраст детей в 1-й группе составил $8,5 \pm 0,6$ года, во 2-й группе — $9,3 \pm 0,9$ года. В обеих группах преобладали девочки (табл. 1).

У всех детей с острым пиелонефритом отмечены симптомы интоксикации, лихорадка от субфебриль-

ных до фебрильных значений. У 53,3% больных единственной жалобой при госпитализации была лишь лихорадка, что затрудняло диагностику и определяло позднюю госпитализацию. У 7 (46,6%) больных имел место болевой абдоминальный синдром, который у детей раннего возраста проявлялся беспокойством, состояние части детей потребовало консультации хирурга. Дизурические явления отмечены у 3 (20,0%) пациентов с пиелонефритом. В группе детей с течением инфекции мочевыводящих путей симптомы интоксикации были менее выражены, лихорадка, как правило, была субфебрильной, у 14 (93,3%) пациентов в клинической картине отмечались симптомы дизурии.

При лабораторном обследовании у 13 (86,7%) детей 1-й группы выявлялась массивная лейкоцитурия, у 2 (13,3%) — умеренная лейкоцитурия. При микробиологическом исследовании мочи у 6 (40,0%) детей отмечался высеv грамотрицательной флоры (кишечная палочка, клеbsиелла, энтеробактер).

У 12 (80,0%) детей 2-й группы в анализах мочи отмечалась умеренная лейкоцитурия, массивная лейкоцитурия определялась лишь у 3 (20,0%). Высеv из мочи грамотрицательной флоры (кишечная палочка) зафиксирован у 5 (33,4%) детей.

Канальцевые нарушения преобладали у детей с пиелонефритом и характеризовались гипостенурией, изостенурией и никтурией. Во 2-й группе детей снижение концентрационной функции почек регистрировались значительно реже (табл. 2).

Анализируя уровень лейкоцитов в крови, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитурию, необходимо отметить, что дети с активно текущим микробно-воспа-

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и полу

Характеристика больных	1-я группа ($n=15$)		2-я группа ($n=15$)	
	абс.	% ¹	абс.	%
Возраст:				
1–2 года	2	13,33	1	6,66
3–7 лет	8	53,33	7	46,67
8–15 лет	5	33,44	7	46,67
Пол:				
мальчики	1	6,66	3	20,00
девочки	14	93,44	12	80,00

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

Таблица 2. Характеристика функционального состояния почек у обследованных больных

	1-я группа ($n=15$)		2-я группа ($n=15$)	
	абс.	%	абс.	%
Никтурия	3	20,0	1	6,6
Гипостенурия	10	66,7	2	13,3
Изостенурия	2	13,3	1	6,6
Всего	15	100	4	26,6

лительным процессом в почечной ткани имели более высокие показатели, чем пациенты 2-й группы (табл. 3). Среди пациентов с течением инфекции мочевых путей, сопровождавшейся повышением температуры и увеличением СОЭ, преобладали дети первых 3 лет жизни, с развитием заболевания на фоне ОРВИ, а также имевшие хронические очаги инфекции (аденоидит, тонзиллит). Нарушение концентрационной функции выявлено у детей с гипероксалурией или гиперкальциурией.

Уровень NGAL в моче у детей при активно текущем микробно-воспалительном процессе в почечной ткани был достоверно выше (см. рисунок), чем у детей из группы с инфекцией мочевых путей ($19,73 \pm 12,37$ и $0,85 \pm 0,54$ нг на 1 мг креатинина соответственно; $p < 0,05$). В группе детей с острым пиелонефритом установлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,72$; $p < 0,05$) между уровнем экскреции NGAL и величиной лейкоцитоза, а также уровнем СРБ в крови ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Для оценки функции почек нами была определена скорость клубочковой фильтрации по Шварцу у детей в сравниваемых группах (табл. 4). У всех детей 2-й группы и у большинства (80%) детей 1-й группы выявлены нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации, однако у 2 (13,3%) детей диагностирована гиперфильтрация и у 1 (6,7%) ребенка умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации. В 1-й группе детей выявлена слабая корреляционная связь между этим показателем и экскрецией NGAL ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

Всем детям 1-й группы через 3 мес после стихания активности пиелонефрита проведена микционная цистография, по результатам которой пузырно-мочеточниковых рефлюксов, пороков развития уретры и мочевого пузыря не выявлено. У 13 (86,6%) детей этой группы через 6 мес и более после атаки пиелонефрита на статической нефросцинтиграфии

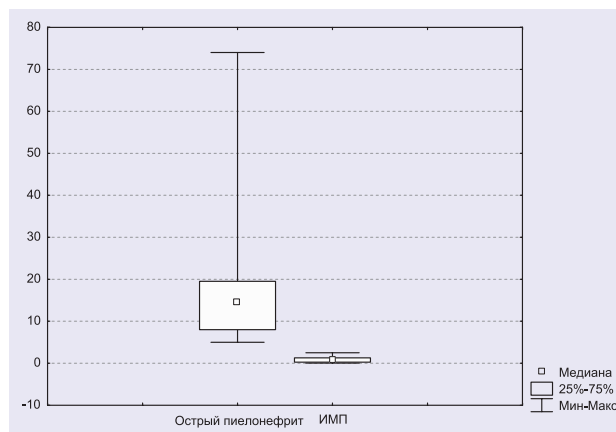


Рисунок. Экскреция NGAL (в нг на 1 мг креатинина) у детей с острым пиелонефритом и инфекцией мочевых путей (ИМП)

выявлены склеротические очаги в паренхиме почек. Из них у 7 больных отмечено 1–2 очага, у 4 пациентов – 2–3 очага, у 2 детей – 4 очага без снижения накопительно-выделительной функции почек. Во 2-й группе детей по результатам статической нефросцинтиграфии не обнаружено очагов склероза и нарушений накопительно-выделительной функции почек. Установлена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,71$; $p < 0,05$) между уровнем NGAL в моче в острый период пиелонефрита и степенью повреждения паренхимы почек у детей 1-й группы по результатам статической нефросцинтиграфии.

Обсуждение

Ранняя диагностика наличия и степени повреждения почечной паренхимы, особенно у детей раннего возраста, очень сложна, но их верная оценка позволяет подобрать адекватную терапию. Данные литературы о возможности проведения такой оценки неинвазивными методами разнятся. Воспаление, возникающее на фоне тканевого повреждения,

Таблица 3. Лабораторные показатели у детей с острым пиелонефритом (1-я группа) и инфекцией мочевой системы (2-я группа) при поступлении

Параметр	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты в крови $\cdot 10^9/\text{л}$	$14,7 \pm 1,32$	$8,3 \pm 0,98$
СОЭ, мм/ч	36 ± 5	15 ± 2
СРБ, мг/л	60 ± 21	$1,9 \pm 0,7$
Лейкоцитурия (в поле зрения)	234 ± 98	35 ± 17

Примечание: $p < 0,05$.

Таблица 4. Показатели скорости клубочковой фильтрации (по формуле Шварца) у детей двух групп

Скорость клубочковой фильтрации	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=15)	
	абс.	%	абс.	%
121–140 мл/мин	2	13,3	0	0
90–120 мл/мин	12	80,0	15	100
Менее 90 мл/мин	1	6,7	0	0

сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, при деструкции канальцев повышается экскреция ферментов, выявление которых в моче может свидетельствовать о тяжести поражения [16–18]. В нашем исследовании мы определили, что уровень NGAL в моче зависит от степени повреждения паренхимы почек. Установлена положительная корреляция между экскрецией NGAL и такими острофазовыми показателями, как уровень СРБ в крови и лейкоцитоз у детей с острым пиелонефритом. У этих пациентов в клинической картине заболевания преобладали симптомы интоксикации, чаще отмечалась фебрильная лихорадка, значимо увеличивалась СОЭ, были диагностированы канальцевые нарушения и массивная лейкоцитурия.

Статическая ДМСА-нефросцинтиграфия является «золотым» стандартом диагностики поражения почечной паренхимы, определения количества и локализации очагов нефросклероза [19, 20]. Однако, несмотря на высокую информативность, этот метод по настоящее время остается дорогостоящим и возможность его проведения ограничена даже в зарубежных клиниках и диагностических центрах [21].

У детей с пиелонефритом установлена зависимость между уровнем экскреции NGAL в острый период заболевания и количеством почечных рубцов по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии. Для формирования когорты пациентов, нуждающихся в проведении статической ДМСА-нефросцинтиграфии после перенесенного острого пиелонефрита,

в качестве маркера можно использовать высокий уровень экскреции NGAL в острый период заболевания. Категория больных, перенесших тяжелое течение острого пиелонефрита, также нуждается в неинвазивном методе опосредованного мониторингирования состояния тубулярного отдела нефрона, в связи с чем необходимы дополнительные исследования динамики экскреции NGAL у больших групп пациентов.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения значимости повышенной экскреции NGAL как одного из диагностических маркеров повреждения почечной паренхимы. В связи с этим важно определить диагностическое значение этого показателя при обострении хронических микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы, латентном течении воспалительного процесса, при развитии пиелонефрита на фоне врожденных аномалий развития мочевой системы, а также в качестве раннего маркера рубцевания почечной ткани.

Заключение

Определение NGAL в моче является доступным и неинвазивным методом раннего выявления поражения почечной паренхимы, повышения качества дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения больных с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Однако необходимы дальнейшие исследования больших групп пациентов, проводимые в динамике для подтверждения полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6: 2: 127–132. (Ignatova M.S. Pathology of the urinary system in children (modern aspects). Nefrologija i dializ 2004; 6: 2: 127–132.)
2. *Пугачев А.Г.* Детская урология. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 333. (Pugachev A.G. Pediatric urology. M: GJEOTAR-Media 2009; 333.)
3. *Коровина Н.А.* Пиелонефрит. Диагностика и лечение нефропатий у детей. Под ред. М.С. Игнатовой, Н.А. Коровиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 164–199. (Korovina N.A. Pyelonephritis. Diagnosis and treatment of nephropathy in children. M.S. Ignatova, N.A. Korovina (eds). M: GJEOTAR-Media 2007; 164–199.)
4. *Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М.* Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. Нефрология 2010; 4: 63–75. (Vjalkova A.A., Griценko V.A., Gordienko L.M. Urinary tract infection in children: new solutions to an old problem. Nefrologija 2010; 4: 63–75.)
5. *Эрман М.В.* Нефрология детского возраста. СПб: СпецЛит 2010; 683. (Jerman M.V. Nephrology childhood. SPb: SpecLit 2010; 683.)
6. *Папаян А.В., Аничкова И.В., Кошелева Л.Н., Савенкова Н.Д.* Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы. Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб: Левша 2008; 396–419. (Papajan A.V., Anichkova I.V., Kosheleva L.N., Savenkova N.D. Microbial inflammatory diseases of the urinary organs. Clinical pediatric Nephrology age. A.V. Papajan, N.D. Savenkova (eds). SPb: Levsha 2008; 396–419.)
7. *Roberts K.B.* Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of initial UTIs in febrile infants and children aged 2 to 24 months. Pediatrics 2011; 128: 3: e595–610.
8. *Kjeldsen L., Bainton D.F., Sengelov H. et al.* Structural and functional heterogeneity among peroxidase-negative granules in human neutrophils: identification of a distinct gelatinase-containing granule subset by combined immunocytochemistry and subcellular fractionation. Blood 1993; 82: 10: e3183–3191.
9. *Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelov H. et al.* Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem 1993; 268: e10425–10432.
10. *Devarajan P.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. Nephrology Dialysis Transplantation 2008; 23: 12: e3737–3743.
11. *Mishra J., Ma Q., Prada A. et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. Clin J Am Soc Nephrol 2003; 14: e2534–2543.
12. *Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al.* Endocytic delivery of lipocalinsiderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest 2005; 115: e610–621.

13. Yilmaz A., Sevetoglu E., Gedikbasi A. et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 12: e2387–92.
14. Kim B.H., Yu N., Kim H.R. et al. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. *Ann Lab Med* 2014; 34: e354–359.
15. Mitsniefes M., Kathman T., Mishra J. et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: e101–108.
16. Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1: e29–40.
17. Lucas-Sáez E., Ferrando-Monleón S., Marín-Serra J. et al. Predictive factors for kidney damage in febrile urinary tract infection. Usefulness of procalcitonin. *Nefrologia* 2014; 34: 4: e451–457.
18. Gurgoze M.K., Akarsu S., Yilmaz E. et al. Pro inflammatory cytokines and pro calcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: e1445–1448
19. Piepsz A., Colarinha P., Gordon I. et al. Peadiatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: e37–41.
20. Biggi A., Dardanelli L., Pomero G. et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2011; 16: e733–8.
21. Karavanaki K., Haliotis F.A., Haliotis F.A. DMSA scintigraphy in febrile urinary tract infections could be omitted in children with low procalcitonin levels. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2007; 15: 6: e377–381.

Поступила 29.06.15

Применение противовоспалительной терапии при инфекции мочевой системы у детей

А.А. Вялкова, Л.М. Гордиенко, Л.С. Зыкова, В.А. Гриценко

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

Anti-inflammatory therapy for urinary tract infection in children

A.A. Vyalkova, L.M. Gordienko, L.S. Zyкова, V.A. Gritsenko

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Цель исследования: обосновать значимость этиологического подхода к диагностике инфекции мочевой системы у детей с учетом видовой принадлежности и биологических свойств возбудителя инфекции и оценить эффективность противовоспалительной терапии. В исследование были включены 116 пациентов в возрасте 3–15 лет с хроническим пиелонефритом (1-я группа) и изолированной бактериурией (2-я группа). Пациенты 1-й группы после антибиотикотерапии (10–14 дней) были разделены на две подгруппы: 30 пациентов 1а подгруппы получали фурамаг 5 мг/кг в сутки, 30 пациентов 1б подгруппы получали фурамаг в той же дозе в сочетании с канефроном. Длительность курса лечения 10–14 дней. Дети 2а подгруппы ($n=26$) принимали фурамаг в дозе 5 мг/кг в сутки, дети 2б подгруппы ($n=30$) — фурамаг в сочетании с канефроном. Длительность курса лечения 14 дней. Установлена высокая эффективность терапии фурамагом при ренальной инфекции у детей в активную фазу и в фазу стихания микробного воспаления почек, а также в монотерапии изолированной патологической (высоковирулентной) бактериурии. Доказана зависимость эффективности лечения от видовой и биологической характеристики возбудителя инфекции. Установлено, что противовоспалительная терапия пиелонефрита с учетом видовой принадлежности возбудителя улучшает эффективность лечения. Обоснован индивидуальный выбор антибиотиков с последующим назначением фурамага, эубиотиков и препаратов, направленных на ингибирование факторов патогенности, персистенции возбудителя для санации первичного очага инфекции.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, изолированная бактериурия, лечение, нитрофураны, фурамаг.

Objective: to substantiate the importance of an etiological approach to diagnosing urinary tract infection in children in terms of the species and biological properties of an infectious agent and to evaluate the efficiency of anti-inflammatory therapy. The study included 116 patients aged 3–15 years with chronic pyelonephritis (Group 1) and isolated bacteriuria (Group 2). After 10–14-day antibiotic therapy, Group 1 patients were allocated to two subgroups: Subgroup 1a ($n=30$) took furamag 5 mg/kg/day; Subgroup 1b ($n=30$) received furamag at the same dose in combination with canephron. The treatment cycle lasted 10–14 days. Subgroup 2a ($n=26$) children had furamag 5 mg/kg/day and Subgroup 2b ($n=30$) took furamag in combination with canephron. The duration of treatment was 14 days. The investigators established the high efficiency of therapy with furamag for renal infection in the children with the active and decrement phases and that of the drug of choice for its monotherapy of isolated highly virulent bacteriuria. Therapeutic efficiency was proven to be related to the species and biological characteristics of an infectious agent. Anti-inflammatory therapy for pyelonephritis in terms of the species of pathogenic bacteria was ascertained to improve the efficiency of treatment. A rationale was provided for the individual choice of antibiotics, followed by the use of furamag, eubiotics, and drugs aimed at inhibiting virulence factors and persistence of the pathogen to sanitize the primary focus of infection.

Key words: children, pyelonephritis, isolated bacteriuria, treatment, nitrofurans, furamag.

Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы являются одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. В настоящее время отмечается рост частоты инфекции мочевой системы в детском и подростковом возрасте [1].

Успехи в диагностике и лечении пиелонефрита в значительной степени связаны с глубиной и точностью знаний об этиологии и механизме развития

ренальной инфекции [2–5]. Ключевым лабораторным показателем, подтверждающим инфицирование мочевой системы, является бактериурия. Известно, что бактериурия расценивается как этиологически значимая при микробной обсемененности мочи патогенной урофлорой, обладающей признаками вирулентности и способностью к персистенции независимо от степени бактериальной обсемененности мочи [3].

Этиологический подход к диагностике ренальной инфекции мочевой системы является основой ее успешного лечения. Доказано, что в этиологической структуре ренальной инфекции преобладает энтеробактериальная урофлора, чаще эшерихии, протей, клебсиелла, энтеробактер, а также стафилококки и псевдомонады [6–8]. Механизмы инфицирования мочевой системы многочисленны и разнообразны, в том числе нарушения уродинамики при аномалиях органов мочевой системы, рефлюкс-уропатии, уrolитиазе, а также факторах, способствующих активации аутоинфекта при дисбиозе [9–11].

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:66–72

Адрес для корреспонденции: Вялкова Альбина Александровна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета

Гордиенко Любовь Михайловна — к.м.н., доцент той же кафедры

Зыкова Лидия Сергеевна — д.м.н., проф. той же кафедры

460014 Оренбург, ул. Советская, д. 6

Гриценко Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. лабораторией клеточного симбиоза Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН.

460014 Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

Наиболее распространенными нозологическими формами инфекции мочевой системы являются пиелонефрит, цистит и изолированная бактериурия. Реже встречаются уретрит, пиелит, папиллит, апостематозный нефрит, абсцесс, карбункул почки.

Пиелонефрит — это неспецифическое микробно-воспалительное заболевание с первичным преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани и вовлечением чашечно-лоханочной системы почек, кровеносных и лимфатических сосудов [4, 10, 12]. В настоящее время пиелонефрит рассматривается как стадийный процесс, характеризующийся тубулоинтерстициальным воспалением с периодическими атаками бактериальной инфекции [8]. Именно абактериальное интерстициальное воспаление является основой для наложения микробно-воспалительного процесса в почках, а наблюдаемое бактериальное поражение интерстиция чаще является вторичным. При верификации диагноза инфекции мочевой системы очень важно определить структурно-функциональные признаки тубулоинтерстициального поражения почек и форму пиелонефрита, которая идентифицируется после получения результатов полного нефроурологического обследования с применением современных клинико-лабораторных, инструментальных, функциональных и микробиологических методов с обязательной верификацией уропатогенности этиологического фактора [4].

Изолированная («асимптоматическая») бактериурия — бессимптомная, хроническая скрытая бактериурия (наличие бактериальных клеток при повторных посевах мочи у пациентов без каких-либо экстраренальных клинических признаков инфекции мочевой системы). Изолированная бактериурия, не имея клинической манифестации, протекает скрыто, являясь случайной находкой при диспансерном обследовании детей [13]. Недооценка изолированной бактериурии у детей, имеющих факторы риска развития почечной патологии, способствует хронизации микробно-воспалительного процесса в почечной ткани, прогрессированию и развитию нефросклероза [3, 4, 11].

Лечение ренальной инфекции включает воздействие на патогенетические механизмы и этиологический фактор болезни [7, 8]. Основой лечения ренальной инфекции у детей являются: а) устранение симптомов заболевания и эрадикация возбудителя при остром эпизоде; б) профилактика рецидивов инфекции мочевой системы; в) профилактика склеротических изменений в почках; г) коррекция сопутствующих урологических, обменных и других нарушений. Учитываются: состояние уродинамики (восстановление пассажа мочи); состояние внутрипочечного кровотока и кровотока органов малого таза (коррекция гемодинамики); моторика желудочно-кишечного тракта (нормализация моторики кишечника, желудка); состояние иммунной системы

(иммуномодулирующая терапия); обменные нарушения (коррекция обмена); нейровегетативные нарушения (коррекция); патогенный потенциал микроорганизмов и факторы персистенции урофлоры.

Лечебные мероприятия при пиелонефрите предусматривают:

- ликвидацию микробно-воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях;
- снижение интоксикации при высокой активности процесса;
- нормализацию уродинамики верхних и нижних мочевыводящих путей;
- повышение иммунологической реактивности организма ребенка;
- нефропротективную терапию;
- преемственное (реабилитационное и противорецидивное) лечение с учетом риска прогрессирования;
- предупреждение рецидива бактериальной инфекции. Для снижения вероятности транслокации кишечной микрофлоры и реинфицирования органов мочевой системы проводится коррекция дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза, эрадикация потенциальных возбудителей инфекции из кишечника.

Выбор антибактериального препарата должен основываться на:

- высокой чувствительности возбудителя к данному препарату;
- способности препарата быстро проникать в пораженные микробным воспалением органы и создавать в них терапевтические эффективные концентрации;
- наименьшей токсичности препарата по сравнению с лекарственными средствами, обладающими такой же антимикробной активностью и создающими такие же терапевтически эффективные концентрации в пораженных органах.

Принципы этиотропной терапии инфекции мочевой системы:

- раннее (безотлагательное) назначение антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью возбудителя;
- обязательный микробиологический контроль;
- первичная оценка эффективности терапии через 48–72 ч;
- переход на этиотропную монотерапию после получения данных бактериологического исследования пациента;
- ликвидация микробного воспаления в почечной ткани и мочевых путях до получения стойкого клинико-бактериологического эффекта.

Этиотропная терапия пиелонефрита у детей. Основным критерием продолжительности антибиотикотерапии при инфекции мочевой системы (пиелонефрите) является подтверждение бактериальной стадии тубулоинтерстициального поражения почек, ее длительность зависит от преморбидного состояния

пациента и наличия или отсутствия патогенетических факторов — метаболических нарушений, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, нарушений уродинамики и др.

Успех антибактериальной терапии пиелонефрита у детей определяется:

- активностью бактериального воспаления и характером бактериальной флоры мочи;
- своевременностью назначения и правильностью выбора антибактериального препарата;
- способом его введения, режимом дозирования;
- курсовой продолжительностью;
- выраженностью эндогенной интоксикации;
- возрастом ребенка, сохранностью функции почек;
- pH мочи.

В настоящее время для лечения неосложненных инфекций органов мочевой системы у детей и взрослых чаще применяются нитрофурановые препараты, что связано не только с их высокой эффективностью как в моно-, так и в комплексной терапии, но и с отсутствием резистентности основных уропатогенов, широким спектром действия на различные штаммы микроорганизмов [14–16]. Одним из основных нитрофурановых препаратов, применяемых в России, является фурамаг. Преимущества этого препарата связаны с его эффективностью и безопасностью в связи с высокой биодоступностью за счет двухкомпонентного состава (высокорастворимого фуразидина калия и магния карбоната основного). Данный состав фурамага позволяет оптимизировать дозировки этого антимикробного препарата и значительно повысить концентрацию действующего вещества в органе-мишени. В отличие от антибиотиков, фурамаг не вызывает нарушений микрофлоры кишечника (дисбактериоз), сохраняя облигатную флору [16]. В связи с вышеизложенным в качестве одного из препаратов, включенных в схему терапии, нами был выбран фурамаг.

Цель исследования: обосновать значимость этиологического подхода к диагностике инфекции мочевой системы у детей с учетом видовой принадлежности истинного возбудителя. Оценить эффективность ступенчатой антибактериальной терапии ренальной инфекции у детей с применением антибиотиков и фурамага (фуразидин калия с магнием карбонатом основным), а также в монотерапии фурамагом. Сравнить эффективность предложенных выше вариантов терапии, включающих препарат фурамаг, с комбинированным применением фурамага и канефрона.

Характеристика детей и методы исследования

Работа выполнена в нефрологическом отделении ГАУЗ ГKB №6. Обследованы 116 детей в возрасте 3–15 лет с инфекций органов мочевой системы, в том числе, 60 детей с диагнозом хронический вторичный пиелонефрит, период обострения, ПН₀ (1-я группа); 56 детей с изолированной бактериурией (2-я группа).

Пациенты обследованы до начала лечения и в динамике через 1 и 3 мес.

Критерием включения пациентов в 1-ю группу являлось обострение хронического пиелонефрита. Критериями исключения были тяжелые obstructивные уropатии, наследственные тубулопатии, мочекаменная болезнь, осложненные инфекции мочевой системы.

Структура терапии 1-й группы: при поступлении в стационар всем пациентам с пиелонефритом назначали стандартный курс антибиотикотерапии на 10–14 дней ступенчатым способом (первые 3–5 дней парентерально, затем в течение 7–10 дней перорально (цефиксим или амоксициллин/клавулановая кислота). После окончания антибиотикотерапии методом случайной выборки дети и подростки с пиелонефритом были поделены на две подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту, течению заболевания и клинико-лабораторным показателям: пациенты подгруппы 1а ($n=30$) принимали фурамаг внутрь 5 мг/кг в сутки в течение 10–14 дней, пациенты подгруппы 1б ($n=30$) получали ту же терапию в сочетании с канефроном.

Структура терапии 2-й группы: пациенты с изолированной бактериурией методом случайной выборки были разделены на две сопоставимые по возрасту и полу подгруппы. Пациенты подгруппы 2а ($n=26$) получали фурамаг в суточной дозе 5 мг/кг сутки курсом 14 дней. Пациентам подгруппы 2б ($n=30$) фурамаг в дозе 5 мг/кг в сутки был назначен в сочетании с канефроном. Препарат канефрон растительного происхождения назначали в соответствии с рекомендованными возрастными дозировками (15–25 капель) 3 раза в сутки [15] также на 14 дней.

При поступлении в стационар и в динамике пациентам всех групп были проведены следующие исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи с уроцитогаммой, бактериологическое исследование мочи с определением персистентных свойств возбудителя, биохимическое исследование сыворотки крови (мочевая кислота, кальций, фосфор, мочевины, креатинин). Посев мочи производили методом секторных посевов до назначения и после курса антибактериальной терапии. Этиологическую значимость выделенных микроорганизмов при низкой степени микробной обсемененности мочи доказывали повторностью высева микроорганизмов того же вида, наличием факторов патогенности и персистенции (антилизосимная и антиинтерфероновая активность по методикам О.В. Бухарина, 1984, 1988), антибиотикорезистентностью, высевам «уропатогенных» О-серогрупп бактерий у эшерихий.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием программы Statistica for Windows 6.0 («StatSoft», США). Различия результатов считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Семейный анамнез по патологии мочевой системы был отягощен у 48% больных (пиелонефрит

в семье — у 20%, пороки органов мочевой системы — у 6%, мочекаменная болезнь — у 10%, гломерулонефрит — у 2%, сочетанная патология — у 10%). У всех детей выявлена сопутствующая патология, чаще заболевания желудочно-кишечного тракта (у 62%), кристаллурия (у 28%), синдром Фрейли и повышенная подвижность почек, нефроптоз без нарушения уродинамики, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (у 18%), ожирение (у 18%). Дебют пиелонефрита у детей происходил в возрасте $2,0 \pm 2,5$ года.

При поступлении в стационар состояние пациентов расценено как тяжелое у 30% и среднетяжелое — у 70%. Больные предъявляли жалобы на люмбалгии (30%), боли в животе (28%), нарушения ритма мочеиспусканий (36%), эпизоды энуреза (8%), у всех был выражен синдром интоксикации (лихорадка, головная боль, снижение аппетита, тошнота, рвота).

В общем анализе крови у 38% больных определялся лейкоцитоз (от $9,3$ до $18 \cdot 10^9/\text{л}$), у 56% — повышение СОЭ (от 16 до 33 мм/ч). У всех пациентов выявлены нейтрофильная лейкоцитурия, бактериурия и кристаллурия разной степени выраженности. В структуре кристаллурии преобладала оксалурия (у 70%), реже — уратурия (у 10%), смешанная кристаллурия (у 20%). У 22% детей и подростков наблюдалась микрогематурия (7–24 эритроцита в поле зрения), у 32% — микропротеинурия (от 0,036 до 0,264 г/л). Реакция мочи составила $5,57 \pm 0,61$, относительная плотность мочи — $1,015 \pm 0,007$.

При поступлении в стационар в сыворотке крови пациентов выявлено повышение уровня мочевой кислоты у 7 детей (у 3 в 1-й группе и у 4 во 2-й). Уровень мочевой кислоты составил $352,94\text{--}382,35$ мкмоль/л (при норме 120–320 мкмоль/л). Уровень кальция, фосфора, магния, креатинина и мочевины, а также скорость клубочковой фильтрации у всех детей были в пределах возрастной нормы.

Анализ спектра возбудителей пиелонефрита показал доминирование грамотрицательной микрофлоры: эшерихии ($61,1 \pm 2,7\%$), протей ($15,7 \pm 2\%$), клебсиелла ($8,1 \pm 1,5\%$) и псевдомонады ($2,1 \pm 0,8\%$). При этом рост возбудителя в диагностически значимой концентрации (≥ 100 тыс. КОЕ/мл) получен у $73,2 \pm 2,4\%$ детей независимо от возраста и у $50,8 \pm 6,3\%$ пациентов раннего возраста. У детей старше 3 лет этот показатель оказался достоверно выше и составил 72% в дошкольном возрасте, 79% — у дошкольников и 81% — у школьников ($p < 0,05$).

Отчетливая тенденция к низкому микробному числу мочи выявлена при протейной мочевой инфекции: содержание бактерий в пределах 1–50 тыс. КОЕ/мл наблюдалось у $53,8 \pm 6,9\%$ пациентов, составляя $66,6 \pm 8,2\%$ у детей раннего возраста и $42,9 \pm 13,2\%$ у детей дошкольного возраста. Группы детей с протейным пиелонефритом в дошкольном и школьном возрасте были малочисленны (по 4 пациента). При этом среди детей в возрастной группе от 3 до 6 лет

2 ребенка имели бактериурию ниже диагностической величины и 2 детей — в пределах 100 тыс. КОЕ/мл. Протейный пиелонефрит характеризовался более высоким микробным числом мочи у детей школьного возраста. У каждого второго ребенка с протейной ренальной инфекцией в возрасте до 7 лет наблюдалась бактериурия ниже диагностического уровня (менее 100 тыс. КОЕ/мл).

В сравнении с протейной инфекцией пиелонефрит эшерихиозной этиологии характеризовался более высокой степенью обсемененности мочи. Бактериурия менее 100 тыс. КОЕ/мл имела место только у $19,7 \pm 2,3\%$ детей и наблюдалась у $36 \pm 9\%$ детей раннего возраста, у $17,6 \pm 6,4\%$ детей дошкольного возраста, у $13,1 \pm 4,3\%$ дошкольников и у $20 \pm 4,4\%$ школьников. По результатам проведенных исследований, основная часть эшерихий ($54,2 \pm 5,8\%$), выделенных от пациентов с пиелонефритом, была представлена уропатогенными серогруппами (01, 02, 04, 06, 07, 08, 09, 022, 025 и 075). Еще $19,4 \pm 4,7\%$ штаммов кишечной палочки были отнесены при серотипировании к другим О-серогруппам. Типирование по О-антигену было затруднено у 25% культур, поскольку они находились в серологической R-форме или не типировались сыворотками полного набора для идентификации эшерихий.

Псевдомонады у наблюдавшихся пациентов независимо от возраста высевались из мочи в низком титре — 3–10 тыс. КОЕ/мл. Представители семейства аэробных неферментирующих грамотрицательных палочек чаще всего высевались у детей в возрасте 3–6 лет с хроническим рецидивирующим пиелонефритом.

Наиболее часто этиологическим агентом при пиелонефрите являлась *E.coli*, высеваемость которой из мочи колебалась от 60 до 87,3%. Самый высокий процент высева отмечался у детей в возрасте 6–10 лет с острым пиелонефритом.

Анаэробные грамотрицательные бактерии выявлены у детей в возрасте 5–10 лет с хроническим непрерывно-рецидивирующим дисметаболическим пиелонефритом. *Klebsiella* — второй по частоте представитель семейства *Enterobacteriaceae*. Чаще высевалась у детей в возрасте старше 13 лет с хроническим непрерывно-рецидивирующим дисметаболическим пиелонефритом.

Семейство грамположительных кокков стоит на втором месте в структуре возбудителей. *Staphylococcus* чаще регистрировались при пиелонефрите у детей в возрасте 10–15 лет; *Streptococcus* — при хроническом непрерывно-рецидивирующем пиелонефрите у детей в возрасте 10–15 лет; *Enterococcus* — при остром дисметаболическом пиелонефрите у детей в возрасте от 3 до 5 лет.

Комплекс свойств инфекционных агентов, реализующий их «иммунорезистентность» и персистенцию в организме хозяина, является составным компонентом патогенного потенциала возбудителей

пиелонефрита [17, 18]. Индикацию возбудителя пиелонефрита и оценку патогенности изолированной бактериурии проводили под контролем факторов бактериальной персистенции. У выделенных из мочи культур *E.coli* определяли:

- антигенный состав (наличие специфических О-антигенов);
- комплекс фенотипических признаков (их биопрофиль), включающий серорезистентность, устойчивость к бактерицидной активности сыворотки крови человека, факторы персистенции, в том числе антилизоцимный, антиинтерфероновый, антикомплементарный признаки, антибиотикорезистентность, адгезивность к эритроцитам человека и колициногенность.

Установлено, что при ренальной изолированной бактериурии применение антибактериальной терапии антибиотиками (10–14 дней) с последующим назначением фурамага (14 дней) эффективно при острых неосложненных формах ренальной инфекции; в активную стадию и в фазе стихания пиелонефрита. Доказано, что применение фурамага в монотерапии эффективно при противорецидивной терапии ренальной инфекции; при изолированной патологической бактериурии. Результаты лечения фурамагом:

- эрадикация возбудителей достигнута в 87,5% случаев;
- снижение микробного числа в 100%;
- бактериологическая эффективность лечения в 97,5%;
- клиническая эффективность лечения в 87% случаев;
- отмечена отличная переносимость препарата в 98% (головокружение — у 1 пациента).

Терапия фурамагом не вызывала дисбиоз в связи с отсутствием влияния препарата на естественную флору кишечника. У всех детей с пиелонефритом, получавших после курса антибиотиков фурамаг ($n=30$) и фурамаг в сочетании с канефроном ($n=30$), состояние оценивалось как удовлетворительное, жалобы отсутствовали.

У детей с пиелонефритом не выявлено достоверных различий эффективности применения фурамага в виде монотерапии (подгруппа 1а, $n=30$) после окончания антибиотикотерапии по сравнению с подгруппой 1б ($n=30$), получавших фурамаг в комбинации с канефроном по той же схеме. Также у 26 детей с изолированной бактериурией, получавших монотерапию фурамагом (подгруппа 2а), и у 30 детей с изолированной бактериурией, получавших фурамаг в комбинации с канефроном (подгруппа 2б), значимых различий в эффективности не наблюдалось ($p>0,05$).

После окончания лечения у всех больных с пиелонефритом, получавших после курса антибиотиков фурамаг и фурамаг в сочетании с канефроном, отсутствовали изменения в общем анализе крови, у 5% детей в моче сохранялась лейкоцитурия (до 16 клеток

в поле зрения). Микрогематурия и протеинурия у пациентов отсутствовали. Оксалатно-кальциевая кристаллурия значительно уменьшилась, сохранялась у 65% больных 1-й группы. Уратурия и смешанная кристаллурия у детей не выявлялись.

В сыворотке крови произошло достоверное снижение уровня мочевой кислоты (с $256,39 \pm 54,65$ до $224,99 \pm 42,97$ мкмоль/л; $p<0,05$). Исследование суточной экскреции солей после лечения показало, что повышенный уровень мочевой кислоты сохранялся лишь у 1 больного, при этом средние показатели экскреции мочевой кислоты достоверно снизились ($p<0,05$). Уровень кальция и фосфора в моче у всех детей был в пределах нормы.

Заключение

На основании клинико-микробиологических исследований с изучением роли персистирующей инфекции у больных с инфекцией органов мочевой системы (пиелонефритом) и изолированной бактериурией установлено клиническое значение факторов персистенции микроорганизмов для оценки активности ренальной инфекции, определены клинико-микробиологические критерии диагностики инфекции при изолированной бактериурии.

Доказано, что персистентный тип биопрофиля уроштаммов является критерием патологического характера бактериурии, что позволяет дифференцировать уропатогенные варианты от контаминирующей кишечной флоры у детей даже при низкой степени обсемененности мочи. При этом приоритетным источником возбудителей ренальной инфекции, способным аккумулировать потенциально условно-патогенную флору и экспортировать ее в уротракт, является кишечный микробиоценоз.

Для оптимизации этиологической диагностики инфекции органов мочевой системы необходимо при оформлении клинического диагноза указать выделенный у конкретного пациента истинный возбудитель болезни (по результатам бактериологического исследования мочи). Целесообразно при формулировании диагноза пиелонефрита или изолированной бактериурии указывать вид патогена и источник инфицирования, поскольку хроническое течение пиелонефрита у большинства пациентов поддерживается персистенцией возбудителя в кишечнике как в активную стадию заболевания, так и в ремиссию патологического процесса, что определяет стратегию лечения и реабилитации пациента.

Антибактериальная терапия при обострении хронического пиелонефрита, включающая антибиотикотерапию и нитрофураны (фурамаг), оказывает противовоспалительное действие и приводит к снижению уровня кристаллурии, содержания мочевой кислоты и кальция в моче. При лечении инфекции мочевой системы фурамагом у пациентов наблюдается выраженный положительный эффект в динамике.

ФУРАМАГ®

(Furazidinum kalium)

Капсулы 25 и 50 мг №30

ФУРАМАГ
стандарт
лечения
НИМП*

Открыт
лечебный
эффект
нитрофуранов
1943



- ✓ Эффективная терапия инфекций мочевой системы
- ✓ Низкий уровень резистентности уропатогенов**
- ✓ Повышенный профиль безопасности

Стандарты вне времени

*НИМП – неосложненные инфекции мочевых путей

**Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015

При данной схеме лечения не выявлены преимущества комбинированной терапии фурамагом в сочетании с канефроном по сравнению с монотерапией фурамагом как при пиелонефрите, так и у детей с изолированной бактериурией ($p > 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003; 21–31. (Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Modern views on the etiology, pathogenesis and early diagnosis of microbial and inflammatory diseases of the urinary system in children. Proceedings of the III Congress of Pediatric Nephrology Russia. St. Petersburg, 2003; 21–31.)
2. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. и др. Характеристика изолированной бактериурии у детей. Нефрология 2012; 16: 3: 2: 89–92. (Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Gordienko L.M. et al. Characterization of isolated bacteriuria in children. Nefrologiya 2012; 16: 3: 2: 89–92.)
3. Вялкова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А. и др. Ранняя диагностика инфекции мочевой системы у детей. Клинико-лабораторные и микробиологические подходы: методические рекомендации МЗ и МП РФ. М., 1997; 36. (Vyalkova A.A., Buharin O.V., Gritsenko V.A. et al. Early diagnosis of urinary tract infection in children. Clinical and laboratory and microbiological approaches. Moscow, 1997; 36.)
4. Вялкова А.А., Данилова Е.И., Гриценко В.А. и др. Современные подходы к терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей. Вopr практич педиатр 2009; 1: 15–20. (Vyalkova A.A., Danilova E.I., Gritsenko V.A. et al. Current approaches to therapy and prevention of relapse of chronic pyelonephritis in children. Vopr praktich pediatr 2009; 1: 15–20.)
5. Вялкова А.А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. Педиатр фармакол 2009; 6: 2: 94–98. (Vyalkova A.A. Justification clinical and microbiological approaches to treatment and prevention of recurrence of pyelonephritis in children. Pediatr farmakol 2009; 6: 2: 94–98.)
6. Вялкова А.А., Савенкова Н.Д., Длин В.В. и др. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медакадемия, Оренбург 2010; 253. (Vyalkova A.A., Savenkova N.D., Dlin V.V. et al. The protocols of diagnosis and treatment of diseases of the urinary system in children. Guide for physicians. Moscow: Medical Academy, Orenburg, 2010; 253.)
7. Вялкова А.А., Амелина О.Б., Боев В.М. и др. Материалы Международной школы по нефрологии детского возраста и Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург: ООО «Печатный дом «Димур», 2010; 388. (Vyalkova A.A., Amelina O.B., Boev V.M. et al. Proceedings of the International School of Nephrology childhood and the Russian scientific-practical conference “Actual problems of pediatric nephrology.” Orenburg: Printing House “Dimur”, 2010; 388.)
8. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Гусарова Т.Н. и др. К вопросу о профилактике рецидивов инфекции мочевых путей у детей. Рос мед журн 2006; 14:12: 925–928. (Zorkin S.N., Pinelis V.G., Gusarov T.N. et al. On the issue of prevention of recurrence of urinary tract infections in children. Ros med zhurn 2006; 14:12: 925–928.)
9. Игнатова М.А. Детская нефрология. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб и доп. М.: МИА, 2011; 696. (Ignatova M.A. Pediatric Nephrology. Guide for physicians. Moscow: MIA, 2011; 696.)
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Фармакотерапия инфекции мочевой системы у детей. Часть 1. Антимикробная терапия внебольничной и госпитальной инфекции мочевой системы у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2006; 100. (Korovina N.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L. et al. Pharmacotherapy of urinary tract infections in children. Part 1: Antimicrobial treatment of community-acquired and nosocomial infections of the urinary system in children. Moscow: “MEDPRAKTIKA-M”, 2006; 100.)
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Диагностика пиелонефрита у детей. М.: МЗ РФ, 2011; 44. (Korovin N.A., Zakharova I.N., Mumladze E.B. et al. Diagnosis of pyelonephritis in children. Moscow: The Health Ministry, 2011; 44.)
12. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 600. (Papayan A.V. Clinical pediatric nephrology. Saint-Petersburg: «Levsha. Saint Petersburg», 2008; 600.)
13. Мальцев С.М., Михайлова Т.В., Мустакимова Д.Р. и др. Состояние парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите у детей и новые возможности противорецидивной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 4: 1–5. (Maltsev S.M., Mikhailov T.V., Mustakimova D.R. et al. The state of partial kidney function in chronic pyelonephritis in children and new opportunities preventive treatment. Ros vestn perinatol i pediatr 2011; 4: 1–5.)
14. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений. Вopr соврем педиатр 2011; 10: 4: 1–5. (Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urinary tract infection in children: pathogenetic changes and their correction in order to prevent relapse. Vopr sovrem pediatr 2011; 10: 4: 1–5.)
15. Летифов Г.М., Кривоносова Г.П. Инфекция мочевой системы у детей: вопросы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации. Ростов-на-Дону, 2012; 48. (Letifov G.M., Krivonosova G.P. Urinary tract infection in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. Rostov-on-Don, 2012; 48.)
16. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина 1999; 365. (Buharin O.V. Persistentsiya of pathogenic bacteria. Moscow: Medicine, 1999; 365.)
17. Гриценко В.А. Микробиологические аспекты патогенеза пиелонефрита у детей. Материалы I Пленума правления Научного общества нефрологов России и Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы нефрологии. Почечная гипертензия». Оренбург. 1996; 13–18. (Gritsenko V.A. Microbiological aspects of pathogeny of pyelonephritis for children. Materials of a I Plenum of Rule of Scientific society of nephrologists of Russia and Russian research and practice conference “Actual problems of nephrology. Kidney hypertension”. Orenburg, 1996; 13–18.)

Поступила 08.07.15

Метаболический портрет детей с ожирением

С.И. Малявская, А.В. Лебедев

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

The metabolic portrait of obese children

S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev

Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk

Статья посвящена важной проблеме метаболического синдрома и ожирения, необходимости стратификации атеро- и диabetогенного риска в детском и подростковом возрасте. С целью изучения распространенности компонентов метаболического синдрома при нормальной массе тела и выявления метаболических фенотипов ожирения у школьников Архангельска клинико-лабораторными методами обследованы 369 детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет с разделением на группы согласно критериям ожирения и выявления различных метаболических вариантов: «метаболически здоровые» без ожирения, «метаболически больные» без ожирения, «метаболически здоровые» с ожирением, «метаболически больные» с общим ожирением. Важным результатом исследования является установленный факт, что метаболические атерогенные нарушения в высоком проценте случаев (43,82%) выявляются у лиц без абдоминального ожирения. Эти пациенты могут представлять часть спектра детей и подростков с синдромом инсулинорезистентности, что подтверждают аномальные величины среднего уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, глюкозы и артериального давления в группе «метаболически больных» детей без ожирения. Исследование показывает, что концепция раннего выявления предикторных признаков должна быть экстраполирована на всю детскую популяцию, вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения при направлении усилий на верификацию метаболической активности различных видов жира. В особом внимании и проведения своевременных лечебных и профилактических мер нуждаются «метаболически больные» дети без ожирения с момента идентификации любого компонента метаболического синдрома.

Ключевые слова: дети, подростки, метаболический синдром, метаболические фенотипы ожирения.

The article deals with the important problem of metabolic syndrome and obesity and the need for atherosclerotic and diabetogenic risk stratification in childhood and adolescence. To study the prevalence of components of the metabolic syndrome at a normal weight and to reveal metabolic phenotypes of obesity in Arkhangelsk schoolchildren, clinical and laboratory tests were used to examine 369 children and adolescents aged 10 to 15 years who were divided into groups according to the criteria of obesity and to identify different metabolic variants: metabolically healthy normal-weight, metabolically unhealthy normal-weight, metabolically healthy obese, and metabolically unhealthy obese subjects.

The important result of the investigation is the established fact that metabolic atherogenic disturbances are detected in a high proportion (43.82%) of individuals without abdominal obesity. These patients may represent a portion of the range of children and adolescents with insulin resistance syndrome, which is confirmed by the abnormal mean levels of triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, glucose, and blood pressure in the group of metabolically unhealthy normal-weight children.

The study shows that the concept of early detection of predictive signs should be extrapolated to the entire pediatric population, regardless of the presence or absence of obesity when efforts are aimed at verifying the metabolic activity of different fat types. The metabolically unhealthy normal-weight children require special attention and timely therapeutic and preventive measures as soon as any component of the metabolic syndrome is identified.

Key words: children, adolescents, metabolic syndrome, metabolic phenotypes of obesity.

Существование у индивидуума нарушений углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии в сочетании с висцеральными жировыми депозитами носит взаимоотягощающий характер и формирует кластер, известный как метаболический синдром. Огромное клиническое и прогностическое значение метаболического синдрома заключается в его предикторной роли в формировании сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1–6]. Неуклонно прогрессирующая частота мета-

болического синдрома и омоложение возраста его манифестации выдвигают необходимость стратификации атеро- и диabetогенного риска именно в детском возрасте, его ранней оценки и учета при планировании профилактических и корригирующих мероприятий на этапе развития метаболического синдрома, по возможности верификации его ведущего компонента и агрессивной терапии клинических проявлений [1, 6–12].

Значение висцерального (абдоминального) ожирения у индивидуума в патогенезе метаболического синдрома доказано, но его роль в качестве диагностического критерия метаболического синдрома представляется на сегодняшний день неоднозначной и, по нашему мнению, дискуссионной.

Это аргументируется следующими фактами. По мере получения результатов научных исследований появились серьезные предпосылки для пе-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:73–81

Адрес для корреспонденции: Малявская Светлана Ивановна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии, проректор по НИР Северного государственного медицинского университета

Лебедев Андрей Викторович — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии указанного учреждения

163000 Архангельск, просп. Троицкий, д. 51

рассмотря роли ожирения. Согласно традиционным представлениям, выделяется два типа ожирения: абдоминальное, андройдное («верхний» тип), повышающее сердечно-сосудистый риск, так как часто является висцеральным; и бедренно-ягодичное, гиноидное, глутео-фemorальное («нижний» тип), чаще с расположением основной массы жира в подкожной жировой клетчатке, при котором нередко отсутствуют выраженные метаболические аномалии и риск сердечно-сосудистых заболеваний минимальный [13–18].

В историческом аспекте изучения атерогенной и метаболической значимости ожирения и избыточной массы тела хронология событий была такова. Факт неоднородности ожирения со всей очевидностью впервые описан в работах J. Vague в 1947 г. Он отметил существование связи между висцеральным (абдоминальным) ожирением и развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа на основании результатов аутопсийных исследований [19].

В то же время на основании клинических наблюдений было известно о существовании и метаболически нейтрального подкожно-жирового бедренно-ягодичного ожирения [14, 20]. Учитывая данные этих исследований и недостаточную изученность вопроса, G. Reaven в 1988 г. не включил ожирение или определенный тип распределения жировой ткани в группу факторов, формирующих метаболический синдром X [21]. Но уже в 1989 г. N. Kaplan, считая абдоминальное ожирение важнейшим этиологическим фактором формирования инсулинорезистентности, объединил его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения — сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией, введя понятие «смертельный квартет». Этим он подчеркнул, что наличие абдоминального ожирения в сочетании с любыми другими компонентами существенно повышает смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы. А в 1990-е годы P. Bjorntorp и соавт. предложили гипотезу об участии именно абдоминального ожирения в формировании инсулинорезистентного «синдрома X» в качестве патогенетического фактора [13, 22, 23].

К концу XX века стали очевидными несколько фактов.

Во-первых, подкожно-жировое ожирение не всегда связано с увеличением сердечно-сосудистого риска; абдоминальное ожирение в значительно большей степени, чем подкожно-жировое ожирение, связано с заболеваемостью ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, и среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — высокая распространенность абдоминального ожирения [4, 23–25].

Во-вторых, наличие висцерального депо жира может быть атерогенным фактором без общего

ожирения (выявляемого по индексу массы тела — ИМТ). Так, значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани, а по данным компьютерной томографии это соответствует площади 130 см² (объем талии у мужчин — более 102 см, у женщин — более 88 см), как правило, сочетается с метаболическим синдромом, этот феномен был описан 30 лет назад [14]. Тогда же была сформирована концепция метаболически активного ожирения при нормальной массе тела [20, 26, 27].

В-третьих, признана возможность наличия избыточной массы тела и ожирения без гормонально-метаболических нарушений и выявления лиц с нормальной массой тела, но с аномальным метаболическим и нейроэндокринным профилем [28–30]. При этом научные проспективные исследования показали промежуточное атерогенное положение сохраняющегося ожирения без метаболических нарушений между абдоминальным ожирением и нормальной массой тела и окружностью талии, так как через 10 лет и более у лиц данной группы, не получающих коррекционных мероприятий, риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности увеличивается [31, 32].

В-четвертых, выяснена патогенетическая и патофизиологическая роль жировых отложений различных локализаций и типа путем сопоставления данных о клинических, биохимических и гормональных изменениях [22, 23, 33–35]. В настоящее время сформирована четкая концепция метаболической гетерогенности жира, которая обуславливает его гормональную активность, определяющуюся у индивидуума его собственной топографией жировых депо и соотношением различных типов жира (белого, желтого, бурого, бежевого и розового) [36–39].

Всесторонняя оценка множественных исследований привела к описанию следующих метаболических вариантов у взрослых:

1. «Метаболически здоровые» без ожирения — имеют нормальную массу тела, здоровый метаболический профиль, высокий индекс чувствительности к инсулину; атерогенный риск отсутствует.
2. «Метаболически больные» без ожирения (МетБ), «метаболически тучные», «метаболически с ожирением, но с нормальной массой тела» или «метаболически нездоровая нормальная масса» — в международных научных изданиях: *metabolically obese normal-weight (MONW)*. Основные признаки этой группы — нормальный индекс массы тела (ИМТ) сочетается с висцеральными депо без наличия подкожных депо и аномальным метаболическим профилем в виде нарушения чувствительности к инсулину, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертриглицеридемии, нарушения углеводного обмена; имеют повышенный атеро- и диabetогенный рис. [34, 40, 41]. Данный тип (более двух метаболических факторов риска, стеатоз печени

и сосудистое воспаление с повышением концентрации С-реактивного белка) встречается у 12% мужчин с нормальной массой тела [42].

3. «Метаболически здоровые» с ожирением, «метаболически здоровые тучные» [11] — индивидуумы с ожирением, согласно показателям ИМТ, но имеющие здоровый метаболический профиль — *metabolically healthy obese* — МНО [11, 18, 27, 30, 42]. При этом варианте ожирения, встречающемся у 10 — 75% населения, отмечается больше подкожного жира, меньше масса висцерального жира и более низкое эктопическое отложение жира в печени и скелетных мышцах. По результатам обследования эти лица являются метаболически здоровыми, т.е. метаболические нарушения в рамках метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа) отсутствуют [43–46]. У 40% из них сохранена нормальная чувствительность к инсулину [30]. Обобщая данные исследований, можно сказать, что заключение о данном типе ожирения выносится на основании наличия ожирения и после комплексного обследования пациента для исключения метаболической, провоспалительной и проатерогенной активности жировой ткани [46].
4. «Метаболически больные» с общим ожирением — преимущественно висцеральное ожирение (клинически — абдоминальное) с возможным и частым сочетанием с отложением жира и в подкожной жировой клетчатке. Этот тип ожирения является наиболее метаболически активным (*metabolically active obesity*), поскольку сочетается с неблагоприятным метаболическим профилем, ассоциирован с метаболическим синдромом и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4, 47–49]. У лиц с висцеральным ожирением и высокой метаболической активностью жира снижение общей массы тела за счет жира подкожной жировой клетчатки снижает сердечно-сосудистый метаболический риск незначительно [29].

Необходимо особо подчеркнуть, что в случае наличия у индивидуума метаболически нейтрального (неактивного) ожирения, с существованием у него только подкожных депо мы должны понимать и учитывать сохраняющееся (сопровождающее ожирение) снижение резерва адаптации, вторичную инсулинорезистентность, способных ускорять манифестацию сахарного диабета 2-го типа; это связано с увеличением риска для здоровья и говорит о необходимости клинического и научного внимания ко всем типам ожирения.

Важный аспект обсуждаемой проблемы — идентификация «агрессивного», атерогенно угрожаемого ожирения. Внедрение лучевых методов для определения различных вариантов распределения жировой ткани в организме заставило пересмотреть вопросы диагно-

стической значимости антропометрических индексов, широко использовавшихся для выявления абдоминального ожирения. Результаты исследований говорят о том, что ИМТ не является истинным показателем анатомической массы жировой ткани в организме и не позволяет дифференцировать соотношение жировой, мышечной и костной ткани [47, 50, 51].

Касательно педиатрической практики, применение ИМТ в качестве маркера наличия или отсутствия ожирения много лет сдерживало научный поиск — ожирение у детей трактовалось как однородное понятие: в группу повышенного ИМТ входили дети с подкожными депо, висцеральными депо, сочетанием висцеральных и подкожных депо, что размывало группы по метаболической активности жира. Именно с этим связана незначительная частота метаболического синдрома у детей с ожирением — от 23 до 40% (при этом у более половины детей с ожирением отсутствовали метаболические нарушения) [12, 52].

В то же время, по данным многочисленных исследований, у взрослых наибольший сердечно-сосудистый риск наблюдается в диапазоне нормальных и переходных показателей ИМТ [42, 53–55, 62]. Пониманию особенностей этого вопроса в немалой степени способствовало выяснение так называемого «парадокса ожирения» — при диагностике с использованием классификации ВОЗ показатель ИМТ не является надежным критерием, свидетельствующим о риске преждевременной смерти от хронических неинфекционных заболеваний [56, 57]. Наиболее важным в настоящее время представляется проведение исследований по изучению развития атерогенеза у «метаболически больных» детей без ожирения.

Применение данных измерения окружности талии тоже имеет существенные ограничения, поскольку отражает общее количество жира в абдоминальной области, в том числе подкожного и висцерального. Поэтому окружность талии часто не коррелирует с другими факторами риска, такими как артериальная гипертензия, повышенный уровень глюкозы крови натощак, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Хотя окружность талии коррелирует с висцеральным ожирением сильнее, чем ИМТ, данный показатель является суррогатным маркером разного вида ожирения [24, 58].

Таким образом, в популяции выделяются различные подтипы (виды) ожирения с разной выраженностью метаболических нарушений и соответственно различным риском сердечно-сосудистых заболеваний [15, 28–30, 50]. Особое внимание в данном случае должно уделяться своевременному выявлению и оценке сердечно-сосудистого риска и метаболической проатерогенной активности для своевременных профилактических и корригирующих мероприятий. На сегодняшний день очевидной и оправданной становится концепция, направленная на выявление метаболического риска у лиц вне

зависимости от массы тела, поскольку выявление метаболического синдрома только у лиц с ожирением (выбранных в качестве приоритетных) оставляет вне поля зрения людей с нормальной массой тела, но уже имеющих диабетогенный, атерогенный, провоспалительный и протромбогенный статус и компоненты метаболического синдрома.

Цель исследования: изучение распространенности метаболического синдрома при нормальной массе тела и выявление метаболических фенотипов ожирения у школьников Архангельска.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 369 детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. В контрольную группу были включены практически здоровые учащиеся пяти школ различных районов Архангельска с нормальной массой тела ($n=267$), сопоставимые по полу, возрасту и длительности северного стажа, из них половину составляли мальчики и половину — девочки. В основную группу вошли 102 пациента Архангельской детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова (проживающие в Архангельске) с избыточной массой тела/ожирением и абдоминальным типом жировоголожения (с увеличенными показателями окружности талии), среди которых было 44,6% мальчиков и 55,4% девочек. Исследование проводилось после получения письменного информированного согласия родителей.

Критерии включения в основную группу: наличие избыточной массы тела (ожирения) и абдоминального типа жировоголожения; паспортный возраст от 10 до 15 лет; наличие информированного согласия родителей и ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: эндокринное ожирение; генетические синдромы с избыточной массой тела; сахарный диабет; острое воспалительное или обострение хронического заболевания; возраст обследуемых лиц до 10 лет и старше 15 лет; отказ ребенка и/или родителей от участия в исследовании.

Критерии включения пациентов в контрольную группу: нормальная масса у детей и подростков; возраст от 10 до 15 лет; I группа здоровья; наличие информированного согласия родителей и ребенка на участие в исследовании.

Контрольную и основную группы разделяли на две подгруппы в зависимости от наличия метаболических нарушений: подгруппа А — метаболически здоровых детей с отсутствием метаболических нарушений и подгруппа Б — дети с метаболическими нарушениями (одно и более метаболическое нарушение). К метаболическим нарушениям, являющимися критериями при составлении подгрупп, относили: гипертриглицеридемию, сниженный уровень ХС ЛПВП, высокое артериальное давление, нарушенную гликемию натощак. Разделение на подгруппы осуществлялось на основании результатов комплексного клиничко-лабораторного исследования.

Антропометрическое исследование включало проведение измерений: длины (в см) и массы тела (в см), окружности талии (в см), окружности бедер (в см). Длину тела измеряли ростометром (точность до 1 мм). Массу тела измеряли путем взвешивания на медицинских весах, в нижнем белье (точность до 0,1 кг). ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) вычисляли по формуле: масса (в кг) / длина тела (в м^2). Оценку ИМТ проводили с помощью процентильных таблиц отношения линейного роста к массе тела [59]. Окружность талии считали увеличенной при значениях более 90-го перцентиля кривой распределения [1].

Оценивали стадию полового развития по Таннер (I–V стадия). Измерение и оценку систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) проводили согласно Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2003) [6].

Забор крови осуществляли у всех обследуемых лиц путем венопункции из локтевой вены в одноразовые системы «Vacutainer» в утренние часы (8–9 ч) после 12–14-часового голодания. Исследовали биохимические показатели сыворотки крови: глюкозу и липидный спектр — общий холестерин (ОХС), ХС ЛПВП и триглицериды (ТГ). Уровень глюкозы натощак оценивали согласно рекомендациям ВОЗ (2006): нарушенная гликемия натощак диагностировалась при уровне глюкозы крови натощак $\geq 5,5$ ммоль/л.

Содержание ХС ЛПНП определяли расчетным методом по формуле W. Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$. Для оценки показателей липидного спектра использовали критерии В. McCrindle и соавт. [5], рекомендованные Всероссийским научным обществом кардиологов и Ассоциацией детских кардиологов России (2012) [6]. Погранично повышенным считали уровень ОХС в крови более 4,39 ммоль/л, ХС ЛПНП более 2,84 ммоль/л, ТГ более 0,99 ммоль/л; высоким — уровень ОХС в крови более 5,19 ммоль/л, ХС ЛПНП более 3,34 ммоль/л, ТГ — более 1,30 ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мальчиков и менее 1,30 ммоль/л у девочек рассматривали как гипохолестеринемию.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакетов статистической обработки Statistica V 6.0 Statsoft и SPSS V14.0 Statistica. В статистическую обработку результатов входил анализ нормальности распределения признаков: тип распределения для выборок определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, определяли их числовые характеристики (средние величины, стандартные отклонения). Достоверность различий между изучаемыми выборками по анализируемому показателю оценивали методами

парных сравнений выборок (t -критерий Стьюдента — p_t) и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA — p_A) однофакторного дисперсионного анализа. Для определения силы связи между изучаемыми признаками вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена, Пирсона, гамма. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при $p < 0,05$ (при уровне значимости 95 %).

Результаты и обсуждение

Нами изучена частота типов сочетаний метаболических нарушений, избыточной массы тела/ожирения и распределения жировой ткани и компонентов метаболического синдрома у детей с избыточной массой тела / ожирением и нормальной массой (рис. 1).

Выявлено, что в группе с ожирением и абдоминальным типом жиротложения с увеличенными показателями окружности талии (1-я группа, $n=102$) 19 (18,63%) детей и подростков не имели других компонентов метаболического синдрома, т.е. у них был только один фактор сердечно-сосудистого риска. Два компонента метаболического синдрома (абдоминальное ожирение + один из компонентов по критериям IDF 2007 г.) наблюдались у 41 (40,19%) ребенка и подростка с ожирением, три компонента метаболического синдрома — у 39 (38,24%), четыре компонента — у 3 (2,94%) детей и подростков с ожирением. Метаболический синдром (три и более компонента) был выявлен у 42 (41,18%) детей и подростков с ожирением.

В группе практически здоровых учащихся с нормальной массой тела (2-я группа, $n=267$) только 56,18 % детей и подростков не имели компонентов метаболического синдрома. Частота метаболического синдрома у детей с нормальными показателями окружности талии и массы тела (три и более признака) составила 5,62% ($n=15$). При этом четыре при-

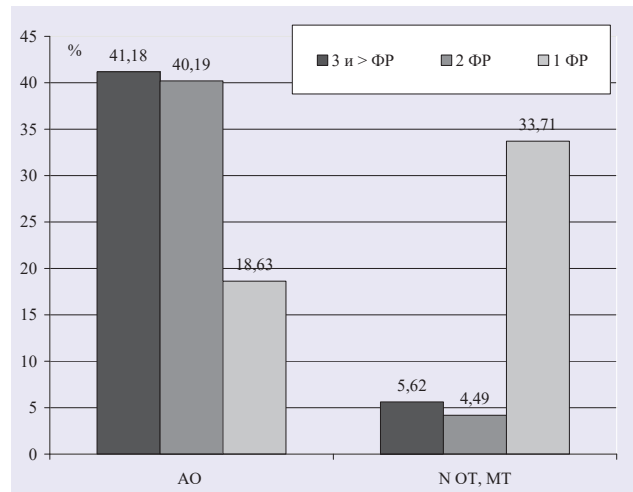


Рис. 1. Частота встречаемости факторов атерогенного риска (ФР) — компонентов метаболического синдрома у детей и подростков с абдоминальным ожирением (АО) и с нормальными окружностью талии и массой тела (N OT, MT)

знака метаболического синдрома были выявлены у 5 (1,87%), три признака — у 10 (3,75%), два признака — у 12 (4,49%), один признак — у 90 (33,71%). Следует особо подчеркнуть, что метаболические проатерогенные нарушения встречались у чуть менее половины школьников с нормальной окружностью талии и массой тела — у 43,82% (метаболически аномальный профиль). Факты широкой распространенности метаболического синдрома как среди детей и подростков с ожирением, так и среди школьников с нормальной массой закономерно отражают атерогенную ситуацию на Европейском Севере РФ, о чем уже неоднократно сообщалось ранее [7, 8, 60].

Средние показатели исследованных компонентов метаболического синдрома и факторов атерогенного риска в подгруппах метаболически здоровых детей

Таблица. Средние показатели проатерогенных нарушений в подгруппах с наличием и отсутствием метаболических нарушений у детей и подростков с избыточной массой тела / ожирением, увеличением окружности талии и с нормальными ИМТ, окружностью талии, ($M \pm \sigma$)

Показатели	2-я группа		1-я группа		P_A
	подгруппа А ($n=259$)	подгруппа Б ($n=128$)	подгруппа А ($n=32$)	подгруппа Б ($n=70$)	
ТГ, моль/л	$0,67 \pm 0,24$	$0,85 \pm 0,32$	$0,74 \pm 0,30$	$1,31 \pm 0,62$	$< 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,62 \pm 0,34$	$1,42 \pm 0,39$	$1,49 \pm 0,41$	$1,27 \pm 0,41$	$< 0,001$
ОХС, ммоль/л	$3,86 \pm 0,63$	$3,97 \pm 0,64$	$4,05 \pm 0,82$	$4,21 \pm 1,22$	0,021
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,03 \pm 0,56$	$2,14 \pm 0,64$	$2,25 \pm 1,03$	$2,30 \pm 1,18$	0,018
Глюкоза, ммоль/л	$4,39 \pm 0,43$	$4,63 \pm 0,53$	$4,54 \pm 0,56$	$4,92 \pm 0,90$	$< 0,001$
САД, мм рт. ст.	$106,57 \pm 9,82$	$111,42 \pm 13,67$	$110,23 \pm 9,20$	$118,97 \pm 14,22$	$< 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	$66,34 \pm 5,43$	$69,43 \pm 7,10$	$68,58 \pm 6,41$	$72,90 \pm 10,72$	$< 0,001$
ИМТ, кг/м ²	$19,67 \pm 4,20$	$22,02 \pm 4,75$	$23,96 \pm 3,21$	$26,69 \pm 4,25$	$< 0,001$
Окружность талии, см	$60,40 \pm 11,85$	$69,50 \pm 13,84$	$81,07 \pm 13,21$	$85,32 \pm 13,42$	$< 0,001$

Примечание: p_A — достоверность различий между изучаемыми выборками по анализируемому показателю оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

и подростков (подгруппа А) и детей с метаболическими нарушениями (подгруппа Б) с отсутствием и наличием избыточной массы тела / ожирения с абдоминальным типом жировоголожения (триглицериды, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, глюкоза, САД и ДАД) приведены в таблице. В основной и контрольной группах отмечены закономерно более высокие средние показатели в подгруппах с метаболическими нарушениями (подгруппы Б) по сравнению с подгруппами без таковых (подгруппы А).

Важным результатом нашего исследования является обнаружение аномальных средних величин уровня факторов атерогенного риска в группе детей без ожирения и избыточной массы тела с нарушенным метаболическим профилем. Обращает внимание факт, что в подгруппе детей и подростков без ожире-

ния и избыточной массы тела, но с метаболическими нарушениями (подгруппа Б) средние показатели ТГ, глюкозы, САД и ДАД были достоверно выше, а уровень ХС ЛПВП – ниже по сравнению с подгруппой метаболически здоровых детей и подростков (подгруппа А) с ожирением / избыточной массой тела (см. таблицу, $p_1 < 0,001$).

При проведении квартильного ранжирования по показателям окружности талии и ИМТ (рис. 2)

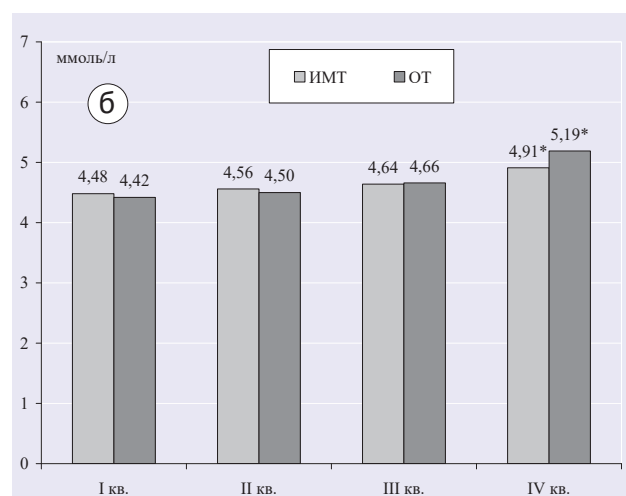
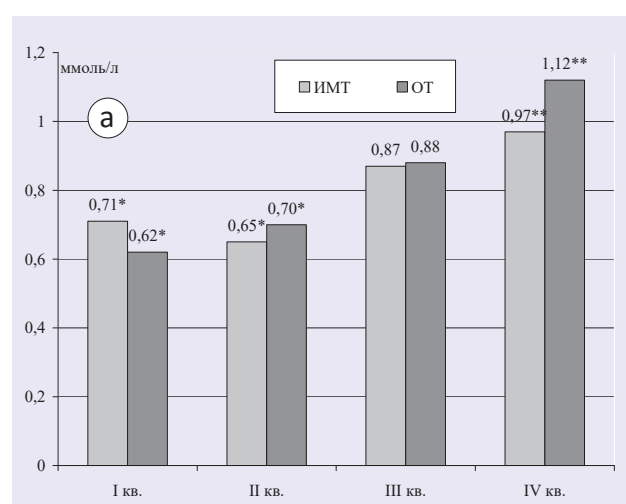
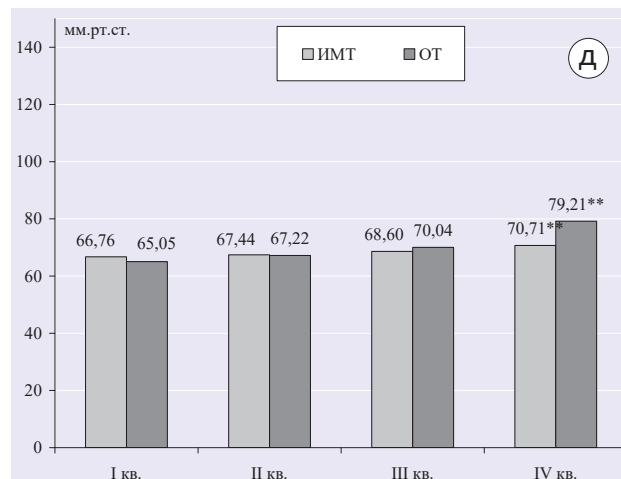
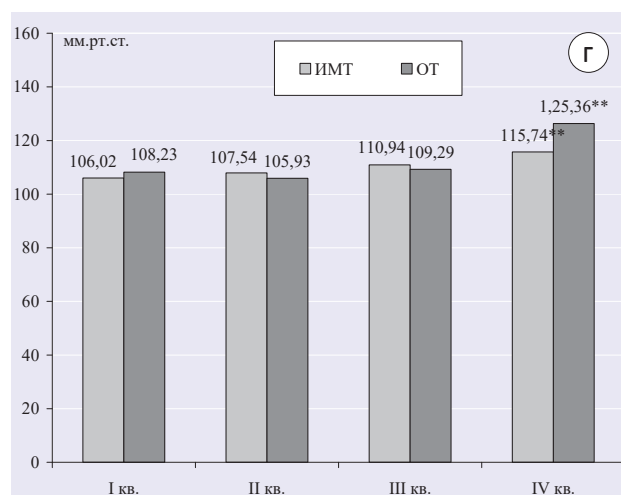
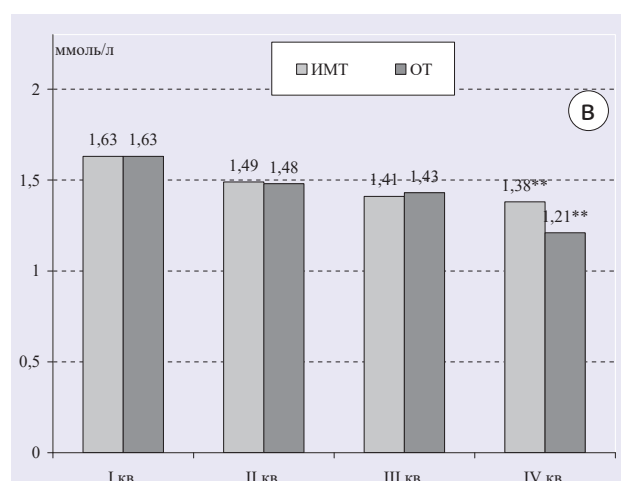


Рис. 2. Средний уровень ТГ (а), ХС ЛПВП (б), глюкозы (в), САД (г) и ДАД (д) у детей Архангельска по результатам квартильного (кв.) ранжирования по показателям ОТ и ИМТ
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.



нами выявлены достоверно более высокие величины среднего уровня ТГ, глюкозы и артериального давления и более низкие — ХС ЛПВП в IV квинтиле изучаемых значений, что может свидетельствовать о важности и диагностической ценности применения показателя окружности талии у детей с избыточной массой тела и ожирением с целью выявления атерогенных изменений и компонентов метаболического синдрома.

В группе детей с избыточной массой тела / ожирением выявлена прямая взаимосвязь ИМТ и окружности талии с уровнем ТГ, глюкозы, САД ($rg = 0,32; 0,30; 0,42$ и $0,44; 0,38; 0,52$ соответственно; $p < 0,05$) и обратная — с уровнем ХС ЛПВП ($rg = -0,37$ и $-0,48$ соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, исследование показало высокую распространенность компонентов метаболического синдрома среди детей и подростков с нормальной массой тела (43,82%) и необходимость выявления метаболических нарушений у детей с нормальным ИМТ для профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Концепция существования метаболически больного ребенка с нормальной массой тела и метаболически здорового с ожирением должна быть внедрена в клиническую практику в качестве одного из основных факторов, учитываемых при стратификации риска при клиническом ведении пациентов с метаболическим синдромом. При абдоминальном (висцеральном) ожирении с метаболическим синдромом наиболее важным вопросом является стратификация риска, комплексная диагностика, агрессивная тактика лечения ведущих компонентов и ранняя медикаментозная терапия для профилактики органических нарушений.

Идеология концепции метаболического синдрома с момента ее описания заключается в идентификации риска для его последующего снижения. При придании ожирению статуса основного диагностического маркера (что происходит при формировании групп в большинстве научных исследований) частота метаболического синдрома будет отражать частоту абдоминального ожирения в детской популяции, оставив без внимания детей из групп риска или тех, величина абдоминального ожирения у которых еще не достигла критических значений. При этом огромное количество детей с метаболическим синдромом выпадает из поля зрения врачей, не попав по критериям диагностики даже в группу риска, а значит лишается необходимых профилактических и лечебных воздействий и соответственно данные дети являются группой некорректируемого риска развития атерогенных сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Авторы считают, что пока идет процесс накопления знаний, жесткая регламентация диагностики отдельных компонентов недопустима. Включение ожирения в обязательные критерии диагностики

метаболического синдрома у детей нарушает идеологию континуума и концепции факторов риска, позволяя остаться вне группы риска детям, у которых ожирение еще не может быть идентифицировано. На основании этих данных мы считаем, что в особом внимании и проведении своевременных лечебных и профилактических мер нуждаются метаболически больные дети без ожирения. Поскольку концепция метаболического синдрома у детей имеет целью профилактику и предотвращение развития клинических проявлений синдрома, необходимо не поставить диагноз, а, опираясь на накопленные знания, определить «вектор направленности» патологических изменений, начав снижать их с момента идентификации любого компонента метаболического синдрома.

Заключение

Самым главным результатом исследования является установленный факт, что метаболические атерогенные нарушения в высоком проценте случаев (43,82 %) выявляются у лиц без абдоминального ожирения, которые могут представлять часть спектра детей и подростков с синдромом инсулинорезистентности. При этом три и более компонента метаболического синдрома были выявлены у 5,62% детей с нормальной массой тела и окружностью талии.

Концепция раннего выявления предикторных признаков должна быть экстраполирована на всю детскую популяцию, вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения при направлении усилий на верификацию метаболической активности различных видов жира. Уточнение значения топографии жира как фактора, определяющего его метаболическую, провоспалительную и прокоагулянтную активность (в целом атеро- и диabetогенную активность), представляется ключевым в понимании патогенеза метаболического синдрома.

Продолжающиеся научные исследования ставят своей целью изучение формы и характера связи различных типов ожирения и метаболического риска. В настоящее время проведено огромное количество исследований, «построенных» на выявлении частоты метаболического синдрома у индивидуумов с ИМТ выше нормальных значений. Но насущно необходимым является организация исследований у людей с нормальным или пограничным ИМТ, а также активизация поиска неинвазивных методик, способных определить метаболическую активность жировой ткани и топографию распределения жира у каждого конкретного индивидуума для персонификации ранних и своевременных методов профилактики, диагностики и коррекции предикторов и предвестников раннего атерогенеза у детей в рамках проблемы по предотвращению развития преждевременной ишемической болезни сердца и снижению заболеваемости, инвалидности и смертности от сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zimmata P., Albertib K. G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 5: 299–306.
2. Hu G., Oiao O., Tuomilehto J. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066–1076.
3. Gami A.S., Witt B.J., Howard O.E. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403–414.
4. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 969–977.
5. McCrindle B.W., Urbina E.M., Dennison B.A. et al. Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115: 1948–1967.
6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. *Рос кардиол журн* 2012; 6: Приложение 1: 1–40. (Prevention of cardiovascular disease in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Ros kardiol zhurn* 2012; 6: Suppl 1: 1–40).
7. Малявская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. Метаболический инсулинорезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты. *Архангельск* 2004; 222. (Malayvskaya S.I., Dvoryashina I.V., Ternovskaya V.A. Insulinresistant metabolic syndrome: diagnosis, clinical significance, pediatric aspects. *Arkhangel'sk* 2004; 222.)
8. Малявская С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска. *Педиатрия* 2010; 89: 4: 119–122. (Malayvskaya S.I. Pediatric metabolic syndrome: the state of high risk. *Pediatriya* 2010; 89: 4: 119–122.)
9. Calcaterra V., Klersy C., Muratori T. et al. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 6: 868–872.
10. Ahrens O.W., Moreno L.A., Marild S. et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Intern J Obes* 2014; 38: S4–S14.
11. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Рос кардиол журн* 2014; 3: 63–71. (Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V. et al. Metabolic syndrome: a challenging and unsolved problems. *Ros kardiol zhurn* 2014; 3: 63–71.)
12. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Козлов С.Б. и др. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей классификации, особенности лечения. *Педиатрия* 2009; 88: 6: 142–150. (Kozlova L.V., Bekezin V.V., Kozlov S.B. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with obesity: diagnosis, criteria working classification, peculiarities of treatment. *Pediatriya* 2009; 88: 6: 142–150.)
13. Bjorntorp P. Visceral Obesity: “Civilization Syndrome”. *Obes Res* 1993; 1: 3: 206–222.
14. Kvist H., Chowdhury V.B., Grandgard U. et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurement with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Amer J Clin Nutr* 1988; 48: 1351–1361.
15. Teixeira T.F.S., Alves R.D.M., Moreira A.P.B. et al. Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes. *Nutrition Reviews* 2015; 73: 3: 175–190.
16. Blüher S., Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood — Does weight status alone matter? *Metabolism* 2014; 63: 9: 1084–1092.
17. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М: Медпрактика 2002; 128. (Ginzburg M.M., Kryukov N.N. Ozhirenie. Influence on the development of metabolic syndrome. Prevention and treatment. М: Medpraktika 2002; 128.)
18. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? *Пробл эндокринологии* 2010; 3: 48–51. (Bershteyn L.M., Kovalenko I.G. «Metabolically healthy» individuals with obesity and metabolic signs of obesity in persons with normal body weight: what's in it? *Probl endokrinol* 2010; 3:48–51.)
19. Vague P. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947; 55: 339–340.
20. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The metabolically obese, normal weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1617–1621.
21. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
22. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 1996; 20: 4: 291–302.
23. Bjorntorp P. Regional patterns of fat distribution. *Ann Intern Med* 1985; 103: 994–995.
24. Carey D.G.P. Abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 35–40.
25. Sjöström C.D., Lissner L., Sjöström L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS intervention study. *Obes Res* 1997; 5: 6: 519–530.
26. Ruderman N., Chisholm D., Pi-Sunyer X. et al. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699–713.
27. Rishi P. Is it Finally Time to Dispel the Concept of Metabolically-Healthy Obesity? *J Amer College Cardiol* 2014; 63: 24: 2687–2688.
28. Norbert S., Hans-Ulrich H., Frank H.B. et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabet Endocrinol* 2013; 1: 2: 152–162.
29. Allan C.A., Strauss B.J., McLachlan R.I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res* 2007; 19: 448–457.
30. Succurro E., Marini M.A., Frontoni S. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity* 2008; 16: 1881–1886.
31. Barter P., McPherson Y.R., Song K. et al. Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 6: 2041–2045.
32. Karelis A.D., Faraj M., Bastard J.P. et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 7: 4145–4150.
33. Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 8: 2569–2575.
34. Thalmann S., Meier C.A. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 4: 690–701.
35. Shaharyar S., Roberson L.L., Jamal O. et al. Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated C-reactive protein and hepatic steatosis in a Large Healthy Brazilian Population. *J Obes* 2015; 2015: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178526>.
36. Tchernof A., Després J.-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev Publ* 2013; 93: 1: 359–404.
37. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 7121: 847–853.

38. Kelley D.E., Leland T.F., Troost F. et al. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: 5: E941–E948.
39. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 5: 911–920.
40. Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010; 31: 6: 737–746.
41. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 11: 758–769.
42. Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Dis* 2014; 1: 9: <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/9>.
43. Denis G.V., Obin M.S. «Metabolically healthy obesity»: origins and implications. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 1: 59–70.
44. Rey-López J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M. et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev* 2014; 10: 781–790.
45. Blüher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 1: 38–43.
46. Stefan N., Schick F., Häring H.U. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 23: 2236–2237.
47. Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 5: 605–613.
48. Бердышева О.И., Вахлова И.В., Зайкова И.О. и др. Ожирение и метаболический синдром у детей. *Урал мед журн* 2011; 7: 102–106. (Berdysheva O.I., Vakhlova I.V., Zaykova I.O. et al. Obesity and metabolic syndrome in children. *Ural med zhurn* 2011; 7: 102–106.)
49. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1: 39–48.
50. Oliveros E., Somers V.K., Sochor O. et al. The Concept of Normal Weight Obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 4: 426–433.
51. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A. et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2014; 12: 1221–1235.
52. Flynn J. Metabolic Syndrome as a Predictor of Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Am J Hypertens* 2007; 20: 8: 883.
53. Shargorodsky M. Vascular Impact of Metabolic Syndrome in Subjects with Normal Weight, Overweight, or Obesity: Is Normal Weight Sufficient for Vascular Health? *J Am Coll Nutr* 2015; 24: 1–6.
54. Bradshaw P.T., Monda K.L., Stevens J. Metabolic Syndrome in Healthy Obese, Overweight and Normal Weight Individuals: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obesity* 2013; 21: 203–209.
55. Qorbani M., Kelishadi R., Farrokhi-Khajejeh-Pasha Y. et al. Association of Anthropometric Measures with Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in Normal-Weight Children and Adolescents: The CASPIAN III Study. *Obes Facts* 2013; 6: 483–492.
56. Surya M., Artham M.D., Lavie C.J. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease-risk factor, paradox and recommendations for weight loss. *Ochsner J* 2009; 9: 3: 124–132.
57. De Schutter A., Lavie C.J., Patel D.A. et al. Obesity paradox and the heart: which indicator of obesity best describes this complex relationship? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 5: 517–524.
58. Huang B., Rodriguez B.L., Burchfiel C.M. et al. Associations of adiposity with prevalent coronary heart disease among elderly men: the Honolulu Heart Program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 5: 340–348.
59. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240.
60. Малявская С.И., Лебедев А.В., Терновская В.А. Значение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей. *Кардиология* 2007; 47: 3: 62–66. (Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Ternovskaya V.A. The significance of asymptomatic chronic hyperuricemia as a marker of atherogenic risk in children. *Kardiologiya* 2007; 47: 3: 62–66.)

Поступила 21.09.15

Алгоритм прогнозирования вероятности развития хронической соматической патологии у подростков с использованием автоматизированных технологий

Е.П. Тимофеева, Т.И. Рябиченко, Г.А.Скосырева, Т.В. Карцева, И.М. Митрофанов

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН

Algorithm for automated technology prediction of the risk of chronic somatic pathology in adolescents

E.P. Timofeeva, T.I. Ryabichenko, G.A. Skosyeva, T.V. Kartseva, I.M. Mitrofanov

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Research Center of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences

Обследованы 150 детей подросткового возраста обоего пола (75 мальчиков и 75 девочек) от 15 до 17 лет Новосибирска. Цель исследования — выявить вероятные предикторы формирования хронической соматической патологии у подростков 15–17 лет по данным комплексного обследования, которое включало оценку соматического, психологического и репродуктивного здоровья. В результате применения метода математического моделирования были получены логистические классификационные модели оценки вероятности риска хронической соматической патологии у подростков в зависимости от пола. Преимущественное значение в формировании хронической соматической патологии у подростков имеют психологические факторы, что важно учитывать при обучении, диспансеризации и реабилитации детей этого возраста.

Ключевые слова: подростки, хронические соматические заболевания, предикторы.

A total of 150 Novosibirsk adolescents aged 15 to 17 years of both sexes (75 boys and 75 girls) were examined. The aim of the study was to identify the likely predictors of chronic somatic pathology in 15–17-year-old adolescents according to the data of a comprehensive survey involving the evaluation of physical, mental, and reproductive health. The use of a mathematical modeling method could provide logistic classification models to assess the risk of chronic somatic diseases in adolescents in relation to gender. Psychological factors are of precedence in the development of chronic somatic diseases in adolescents, which is important to be taken into account in the teaching, clinical examination, and rehabilitation of children of this age.

Key words: adolescents, chronic somatic diseases, predictors.

Данные специальных углубленных исследований свидетельствуют о том, что со здоровьем детей подросткового возраста сложилась неблагоприятная ситуация. Нужно подчеркнуть следующие особенности негативных изменений здоровья школьников в современных условиях: стремительный рост числа хронических социально значимых болезней, снижение показателей физического развития, увеличение числа психических отклонений и пограничных состояний, рост заболеваний репродуктивной системы [1, 2].

Хроническая неинфекционная соматическая патология — отдельный класс заболеваний, при которых

отсутствие возможности полной ликвидации этиологических факторов приводит к стойким нарушениям функций органов и систем, вовлеченных в патологический процесс [3, 4]. Психосоматические расстройства — изменения функций органов и систем, обусловленные психогенными нарушениями, занимают все большее место в структуре заболеваемости детей, составляя, по данным некоторых исследований, от 10 до 40% от числа обращений за медицинской помощью детей и подростков [5]. В современном мире проблема человека, находящегося в ситуации соматического заболевания, является не только медицинской, но также и социальной и психологической [6, 7]. Поэтому поиск методов оценки и особенно прогнозирования возникновения и развития соматической патологии под влиянием комплекса биологических, социальных и психологических факторов — актуальная задача не только подростковой, но и всей медицины в целом [3, 4, 7].

Цель: выявить вероятные предикторы формирования хронической соматической патологии у подростков 15–17 лет по данным комплексного обследования.

Характеристика детей и методы исследования

С информированного согласия детей, их родителей и разрешения этического комитета, согласно этическим стандартам, разработанным в соответствии

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:82–85

Адрес для корреспонденции: Тимофеева Елена Петровна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 630091 Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Рябиченко Татьяна Ивановна — д.м.н., профессор той же кафедры, вед. научн. сотр. лаборатории иммунологии репродукции Научного центра клинической и экспериментальной медицины

Скосырева Галина Александровна — д.м.н., ст. научн. сотр. той же лаборатории

Митрофанов Игорь Михайлович — д.м.н., вед. научн. сотр. указанного учреждения, профессор кафедры пропедевтики детских болезней НГМУ 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

с Хельсинкской декларацией (принятой на 59-й Генеральной ассамблее WMA, Сеул, 2008), было проведено обследование 150 подростков (75 девочек и 75 мальчиков) 15–17 лет Новосибирска.

Комплекс обследования включал: сбор жалоб, данные анамнеза, изучение медицинских амбулаторных карт, выборку из индивидуальных медицинских карт школьника, осмотр педиатра, окулиста, отоларинголога, хирурга, общеклиническое обследование, оценку состояния вегетативной нервной системы, соединительной ткани, ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря, сердца. Социально-экономические и демографические характеристики семей учащихся исследовали с помощью анкеты «Стиль жизни». Для оценки личностных особенностей использовали: краткий личностный опросник Айзенка в адаптации Г.Г. Князева (ЛЮА-К, 2006), краткий личностный опросник Грея–Уильсона в адаптации Г.Г. Князева (ЛОГУ-К, 2004), тест Равена, список индивидуальных особенностей ребенка (СИОР), опросник чувствительности к наказанию и вознаграждению (SPSR), опросник использования компьютера и интернета. Для оценки психического здоровья: опросник «Сильные стороны и трудности ребенка» (ССТ), тест-экспресс А.Г. Наймушиной (2000). Скрининг-оценка дезадаптивных, метеопатических и патологических состояний у человека проводилась с использованием методики «СКРИНМЕД» [8].

Для выявления вероятных предикторов хронической соматической патологии (эндо- и экзогенных факторов, влияющих на ее формирование) было проведено сравнительное изучение, отдельно для мальчиков и девочек, значений показателей всех исследованных переменных (более 3000) у лиц с хронической патологией ($n=100$) в сравнении с подростками без хронической соматической патологии ($n=50$). Для этого использовалась оценка OR (odds ratio – отношение шансов), что позволило выявить возможные предикторы риска соматической патологии.

Для моделирования применялся метод логистической регрессии (множественная регрессия с логит-преобразованием) средствами модуля «Нелинейное оценивание» (Nonlinear Estimation) с функцией Quick logit regression пакета статистических программ statistica v. 7.0. Процедура моделирования проводилась методом пошагового исключения (backward stepwise). В результате применения данного метода моделирования были получены логистические классификационные модели оценки вероятности риска хронической патологии.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа предикторов риска развития хронической соматической патологии среди переменных (более 3000) можно выделить три группы: не оказывающие влияния, понижающие и повышающие риск хронической патологии.

К факторам, понижающим риск формирования хронической соматической патологии, были отнесены: высокая чувствительность (более 5 баллов) к наказанию ($OR=0,19$; 95%CL: 0,07–0,51; $p=0,0009$), оценки системы торможения поведения более 7,5 балла ($OR=0,34$; 95%CL: 0,13–0,87; $p=0,0230$) и системы борьбы/бегства/замирания более 4,5 балла ($OR=0,34$; 95%CL: 0,13–0,88; $p=0,0237$), чувствительность подростка ($> 2,9$ балла) к наказанию по оценке родителей ($OR=0,35$; 95%CL: 0,11–1,16; $p=0,0886$). Это объясняется связью между уровнем эмоционального реагирования и физиологической, в частности эндокринной, зрелостью. Достигнутый уровень психического развития позволяет формировать у подростка такие важные качества, как эмоциональная регуляция.

К факторам, повышающим риск формирования хронической соматической патологии, были отнесены: отсроченное начало грудного вскармливания («к груди приложили не сразу») – отношение шансов возникновения хронической патологии увеличивалось в 3,9 раза ($OR=3,9$; –95%CL=1,11; +95%CL=12,79; $p=0,0216$), повышенное систолическое артериальное давление ($OR=5,25$; 95%CL: 1,27–21,78; $p=0,0188$) у мальчиков, раннее начало половой жизни у девочек ($OR=2,43$; 95%CL: 0,87–6,82; $p=0,0849$). При использовании теста Люшера было выявлено, что высокий уровень агрессивности повышал риск хронической соматической патологии в 2,7 раза ($OR=2,70$; 95%CL: 0,92–7,89; $p=0,0656$). Импульсивность более 6,7 баллов достоверно повышала риск хронической патологии ($OR=3,81$; 95%CL: 1,42–10,20; $p=0,0069$) у девочек и мальчиков ($OR=3,55$; 95%CL: 0,94–13,41; $p=0,0549$). Таким образом, личностные особенности у детей оказывают более сильное влияние на соматическое состояние в сравнении со взрослыми, что обусловлено несовершенством центральной нервной регуляции вегетативных функций.

Врожденная (генетически обусловленная) и приобретенная готовность выливается в форму возможного хронического органического или невротического заболевания только при определенных условиях, тесно связанных с факторами окружающей среды. Часто толчком к развитию таких заболеваний являются стрессы, например, трудные жизненные ситуации. Ребенок, находящийся в гармоничных отношениях со своей средой, может перенести экстремальные соматические и психические нагрузки, избегнув болезни. В результате полученных данных были выявлены гендерные особенности предикторов, приводящих к развитию хронической соматической патологии.

Из всех выявленных предикторов хронической патологии для моделирования у мальчиков были отобраны 13 показателей, имеющих достоверные отношения шансов: частота сердечных сокращений в минуту (x_1); концентрация лактоферрина в крови в нг/мл (x_2); самооценка успеваемости подростками по физике

по пятибалльной шкале (x_3); оценка успеваемости родителей по русскому языку по пятибалльной шкале (x_4); информированность родителей — чем занимается подросток, когда его нет дома (x_5), с использованием следующих градаций (1 — всегда; 2 — как правило; 3 — иногда; 4 — никогда); время систематического использования Интернета (x_6) с использованием следующих градаций (1 — меньше 1 ч; 2 — 1 ч; 3 — от 1 до 2 ч; 4 — от 2 до 3 ч; 5 — от 3 до 4 ч; 6 — от 4 до 5 ч; 7 — от 5 до 6 ч; 8 — от 6 до 7 ч; 9 — от 7 до 8 ч; 10 — более 8 ч); просмотр видео и фильмов при помощи компьютера (x_7) с использованием следующих градаций (1 — никогда; 2 — меньше половины времени; 3 — около половины времени; 4 — больше половины времени; 5 — всегда), значение антагонизма по тесту СИОР в баллах (x_8); выраженность положительных эмоций по тесту СИОР в баллах (x_9); выраженность упрямства по тесту СИОР в баллах (x_{10}); эмоциональная стабильность родителей по тесту Goldberg50 (x_{11}); продуктивность внимания по корректурной пробе Анфимова, после гипоксической пробы в баллах (x_{12}); интенсивность внимания по корректурной пробе Анфимова в баллах (x_{13}).

При использовании метод пошагового исключения независимых переменных (backward stepwise), была получена наиболее эффективная модель со следующими характеристиками ($\chi^2 = 22,231$; $p=0,00047$). Она включила в себя пять переменных. Чтобы получить индивидуальные значения вероятности хронической патологии, вначале необходимо рассчитать Y по формуле:

$$Y_{\text{(мальчики)}} = -12,67 - 0,06 \times x_1 + 0,37 \times x_8 + 0,63 \times x_9 - 0,36 \times x_{12} + 0,18 \times x_{13},$$

где

x_1 — частота сердечных сокращений в мин;

x_8 — значение антагонизма по тесту СИОР в баллах;

x_9 — выраженность положительных эмоций по тесту СИОР в баллах;

x_{12} — продуктивность внимания по корректурной пробе Анфимова, после гипоксической пробы в баллах;

x_{13} — интенсивность внимания по корректурной пробе Анфимова в баллах.

Из всех выявленных у девочек предикторов хронической патологии для моделирования нами были отобраны 14 показателей, имеющих достоверные отношения шансов: нарушение осанки (x_1) — значения: 0 — нет, 1 — есть; ваготония — результат в баллах (x_2); время использования компьютера в день (x_3) со следующими градациями (1 — меньше 1 ч; 2 — 1 ч; 3 — от 1 до 2 ч; 4 — от 2 до 3 ч; 5 — от 3 до 4 ч; 6 — от 4 до 5 ч; 7 — от 5 до 6 ч; 8 — от 6 до 7 ч; 9 — от 7 до 8 ч; 10 — более 8 ч); оценка чувствительности к наказанию по тесту SPSR в баллах (x_4); оценка системы торможения поведения наказанию по тесту SPSR в баллах (x_5); оценка системы борьбы/бегства/замирания по тесту SPSR в баллах (x_6); значение импуль-

сивности по тесту SPSR в баллах (x_7), оценка покладистости по тесту СИОР в баллах (x_8); выраженность негативных эмоций по тесту СИОР в баллах (x_9); выраженность упрямства по тесту СИОР в баллах (x_{10}); оценка выраженности проблем с поведением по тесту ССТ в баллах (x_{11}); оценка просоциального поведения по тесту ССТ в баллах (x_{12}); «экстернальные проблемы» по тесту ССТ в баллах (x_{13}); продуктивность внимания по корректурной пробе Анфимова после гипоксической пробы в баллах (x_{14}).

Применяя метод пошагового исключения независимых переменных backward stepwise, мы получили наиболее эффективную модель со следующими характеристиками ($\chi^2 = 49,320$; $p=0,0000001$). Она включила в себя 7 переменных. Чтобы получить индивидуальные значения вероятности хронической патологии у девочек, необходимо рассчитать значение Y по формулам:

$$Y_{\text{(девочки)}} = -2,80 + 0,66 \times x_1 + 0,31 \times x_2 - 0,86 \times x_3 - 0,53 \times x_5 + 1,15 \times x_8 + 0,36 \times x_9 - 0,44 \times x_{11} - 0,01 \times x_{12} + 0,35 \times x_{14},$$

где:

x_2 — ваготония, результат в баллах;

x_3 — время использования компьютера в день;

x_5 — оценка системы торможения поведения наказанию по тесту SPSR в баллах;

x_8 — оценка покладистости по тесту СИОР;

x_9 — выраженность негативных эмоций по тесту СИОР;

x_{11} — оценка выраженности проблем с поведением по тесту ССТ в баллах;

x_{12} — «экстернальные проблемы» по тесту ССТ;

x_{13} — оценка просоциального поведения по тесту ССТ;

x_{14} — продуктивность внимания по корректурной пробе Анфимова, после гипоксической пробы.

Затем применяется формула

$$P = \frac{e^Y}{(1 + e^Y)},$$

где:

P — расчетная вероятность хронической патологии;

e — число Эйлера = 2,7182.

Для оценки правильности моделей необходима их верификация или, по терминологии О.Ю. Ребровой (2006), «проверка работоспособности модели» [9]. С этой целью использовался аппарат ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic Analysis), результаты которого и у мальчиков (ROC-area = 0,903±0,050; 95%CL 0,805–1,002; $p<0,0005$) и у девочек (ROC-area = 0,941±0,029; 95%CL 0,885–0,997; $p<0,0005$) показали высокую классификационную эффективность представленной модели.

В результате применения данного метода математического моделирования были получены логистические классификационные модели оценки вероят-

ности риска хронической патологии у подростков в зависимости от пола. Положительными считаются результаты, близкие к единице.

Заключение

Перед использованием данного метода необходимо проводить комплексное обследование каждого подростка, включающее не только оценку соматического и репродуктивного, но и психологического здоровья. Преимущественное значение в формировании хронической соматической патологии у подростков имеют психологические факторы, что важно учитывать при обучении, диспансеризации и реабилитации детей этого возраста. На основании полученных нами данных можно рассчитать по формуле вероятность риска развития

хронической патологии и соответственно разработать индивидуальные меры профилактики. Организация помощи должна основываться на представлениях о возникновении описанных расстройств, являющихся по существу болезнями адаптации. В связи с этим на первое место должен быть поставлен принцип раннего выявления подростков группы высокого риска, на второе — организация помощи пациентам в рамках педиатрической службы. В-третьих, ведение психосоматических больных должно осуществляться педиатром совместно с психологом и психиатром. В-четвертых, лечение необходимо как направлять на соматические органы и нервно-психическую сферу, так и корректировать действие социально-психологических факторов, а также реакцию ребенка на заболевание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основные тенденции здоровья детского населения России. Под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. М: Союз педиатров России 2011; 116. (The main trends Russian children's health. A.A. Baranov, V.Yu. Al'bickiy (eds). M: Sojuz pediatrov Rossii 2011; 116.)
2. Вельтищев Ю.Г., Петров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2007; Приложение: 96. (Vel'tishhev Yu.G., Petrov V.P. Objective indicators of normal development and health of the child. Ros vestn perinatol i pediatri 2007; Suppl: 96.)
3. Антонова Е.В. Здоровье российских подростков 15–17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления. Автореф. дис. д.м.н. М, 2011; <http://rudocs.exdat.com/docs/index-241672.html>. (Antonova E.V. Health Russian adolescents aged 15–17 years: state, trends and scientific substantiation of its program of preserving and strengthening. Avtoref. dis. d.m.n. M, 2011; <http://rudocs.exdat.com/docs/index-241672.html>)
4. Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. Состояние соматического здоровья подростков г. Новосибирска. Медицина и образование в Сибири 2014; 2: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1288 (Timofeeva E.P., Kartseva T.V., Rjabichenko T.I., Skosyreva G.A. Physical health status of adolescents in Novosibirsk. Medicina i obrazovanie v Sibiri 2014; 2: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1288)
5. Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю., Силаев А.А., Попова О.Л. Физическое и психическое развитие детей и подростков как показатель состояния здоровья. Практика педиатра 2008; 2: 36–40. (Bobrishheva-Pushkina N.D., Kuznecova L.Yu., Silaev A.A., Popova O.L. Physical and mental development of children and adolescents as an indicator of health status. Praktika peditra 2008; 2: 36–40.)
6. Slobodskaya H.R., Zupan i M. Development and Validation of the Inventory of Child Individual Differences — Short Version in Two Slavic Countries. Studia Psychologica 2010; 52: 1: 23–39.
7. Van der A.N., Overbeek G., Engels R. et al. Daily and Compulsive Internet Use and Well-Being in Adolescence: A Diathesis-Stress Model Based on Big Five Personality Traits. J Youth Adolesc 2009; 38: 765–776.
8. Хаснулин В.И., Макаренко А.А. Автоматизированная система скрининг-оценки дизадаптивных, метеопатических и патологических состояний у человека «Скринмед». Рос НИИАПО: № 970035 от 29.01.1997. (Hasnulin V.I., Makarenko A.A.. Automated system for screening assessment maladaptive, meteoropathic and pathological conditions in humans "Skrinmed". Ros NIIAPO: № 970035 ot 29.01.1997.)
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA М, 2006; 312. (Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA M, 2006; 312.)

Поступила 21.09.15

Опыт профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у новорожденных группы высокого риска в Оренбургской области в эпидемический сезон

З.А. Ветеркова, Г.Ю. Евстифеева, И.Н. Воропаева, Т.В. Космович, Н.В. Ибрагимова, Н.Н. Костина, С.Э. Аляева, Т.В. Сальникова, О.В. Решетникова

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России; ГБУЗ «Оренбургский клинический перинатальный центр» Минздрава Оренбургской области

Experience of respiratory syncytial virus infection prevention in high-risk neonatal infants in the Orenburg Region during the epidemic season

Z.A. Veterkova, G.Yu. Evstifeeva, I.N. Voropaeva, T.V. Kosmovich, N.V. Ibragimova, N.N. Kostina, S.E. Alyaeva, T.V. Salnikova, O.V. Reshetnikova

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Orenburg Clinical Perinatal Center, Ministry of Health of the Orenburg Region

Одной из значимых проблем выхаживания недоношенных детей, а также детей с врожденными пороками сердца является предупреждение острых респираторных инфекций, связанных с ними осложнений и высокой смертности. Особенно опасной является респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция, характеризующаяся тяжелым течением с неблагоприятным исходом, в первую очередь у детей групп высокого риска. Цель работы — оценка эффективности пассивной иммунизации препаратом паливизумаб (Синагис®) в неонатальном и постнеонатальных периодах в Оренбургской области за один эпидемический сезон. Динамическое наблюдение детей проводилось с октября 2013г. по апрель 2014г. Анализировались: переносимость препарата, заболеваемость, смертность в группе иммунизированных детей и организация процесса иммунизации в регионе. Показано, что иммунопрофилактика РСВ-инфекции является эффективной при наличии четко скоординированной и преемственной деятельности лечебных учреждений и служб организации здравоохранения.

Ключевые слова: дети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, иммунопрофилактика, паливизумаб (Синагис®)

To prevent acute respiratory infections, related complications, and high death rates is one of the significant problems in the nursing of premature neonates, as well as infants with congenital heart diseases. Respiratory syncytial virus (RSV) infection characterized by a severe adverse outcome, primarily in high-risk children is particularly dangerous. The purpose of this investigation was to evaluate the efficiency of passive immunization with palivizumab (Synagis®) in neonatal and postneonatal periods in the Orenburg Region during the epidemic season. The infants were followed up in October 2013 to April 2014. Tolerability, morbidity, and mortality in the immunized infants and the organization of RSV-infection prevention in the region were analyzed. Immunoprophylaxis of RSV-infection was shown to be effective if healthcare facilities and services made well-coordinated and successive activities.

Key words: children, respiratory syncytial virus infection, immunoprophylaxis, palivizumab (Synagis®)

Респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция занимает важное место в патологии органов дыхания, поскольку это наиболее частая причина поражения нижних дыхательных путей, которая может привести к летальному исходу у детей раннего возраста. Подъем заболеваемости отмечается в различное время года, чаще осенью и зимой и нередко совпадает с эпидемией гриппа. У детей первого года жизни более 70% тяжелых бронхолитов обусловлены этой инфекцией. После перенесенной

РСВ-инфекции возможно резкое увеличение вероятности развития бронхиальной астмы [1]. Как и грипп, данная инфекция увеличивает количество осложнений и летальность.

Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости, как правило, ограничивается 3–5 мес. Инкубационный период длится 4–5 дней. Заболевание может развиваться как остро, так и подостро. У детей грудного возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:86–91

Адрес для корреспонденции: Ветеркова Зинаида Александровна — к.м.н., врач кабинета катамнеза Оренбургского клинического перинатального центра, доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования Оренбургского государственного медицинского университета Евстифеева Галина Юрьевна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 460000 Оренбург, ул. Советская, д.6.

Воропаева Ирина Николаевна — неонатолог отделения новорожденных Оренбургского клинического перинатального центра

Ибрагимова Наталья Владимировна — зам главного врача по детству указанного Центра

Костина Наталья Николаевна — неонатолог отделения второго этапа выхаживания недоношенных указанного Центра

Аляева Светлана Эдуардовна — неонатолог того же отделения

Сальникова Татьяна Владимировна — неонатолог того же отделения

Решетникова Ольга Владимировна — зав. тем же отделением

460000 Оренбург, пр-т Гагарина, д.23

Космович Татьяна Вячеславовна — неонатолог-реаниматолог, инспектор отдела организации службы родовспоможения Министерства здравоохранения Оренбургской области

460006 Оренбург, ул. Терешковой, д.33

путей с развитием в 50–90% случаев бронхолитов, в 5–40% пневмоний и в 10–30% — трахеобронхитов, обуславливающих возникновение бронхообструктивного синдрома [2–4].

У новорожденных и детей второго месяца жизни, особенно родившихся недоношенными, могут возникать приступы апноэ, часто повторяющиеся во время инфекции. Эпизоды могут купироваться самостоятельно и обычно не сопровождаются неврологическими или системными повреждениями, однако требуют динамического наблюдения. Тяжелые формы РСВ-инфекции у детей раннего возраста, проявляющиеся с бронхообструктивным синдромом, требуют неотложной помощи и могут привести к летальному исходу [5]. Согласно результатам метаанализа, ежегодно от РСВ-инфекции погибает до 199 тыс. детей моложе 5 лет [2–4].

Осложненное течение заболевания наиболее часто регистрируют у детей в возрасте от 6 нед до 9 мес, несмотря на то что у большинства из них в крови присутствуют материнские анти-РСВ-антитела. Однако врожденный пассивный иммунитет довольно быстро утрачивается и уже в 4–6-месячном возрасте антитела не обнаруживаются. Это период высокой восприимчивости к инфекции, что подтверждается ростом заболеваемости в данной возрастной группе [6].

Факторами повышенного риска в отношении заболеваемости РСВ-инфекцией и ее тяжелого течения являются: недоношенность, возраст до 1 года, врожденные заболевания сердца, крови и иммунодефицитные состояния. По данным литературы, 18–25% недоношенных детей при РСВ-инфекции нуждаются в искусственной вентиляции легких; летальный исход наблюдается у 25% детей с ВИЧ-инфекцией, у 37% — с заболеваниями сердца и до 73% — с легочной гипертензией. За период с 1966 по 2009 г. смертность от РСВ-инфекции, регистрируемая среди госпитализированных детей с отягощенным анамнезом, достигала в некоторых странах 37% [7–9].

В связи с ограниченными возможностями лечения данной инфекции и отсутствием вакцинации основным подходом, применяемым во всем мире, является пассивная иммунопрофилактика. Для этого используют препарат паливизумаб (Синагис®), впервые одобренный для применения в США в 1998 г. Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, эффективно нейтрализующие респираторно-синцитиальный вирус в результате взаимодействия с вирусным F-белком. Пассивная иммунизация принципиально отличается от вакцинации: она осуществляется посредством введения готовых антител и предполагает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма путем физического блокирования проникновения вируса в клетку [9].

Паливизумаб применяют для профилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон у детей

из групп риска: недоношенных новорожденных до 6 мес жизни; детей с хроническими легочными и сердечными заболеваниями, обычно в возрасте до 2 лет (из рекомендаций Food and Drug Administration и инструкции по применению препарата). Доказано, что профилактическое введение паливизумаба новорожденным во время эпидемического сезона приводит к значимому снижению частоты госпитализации пациентов с РСВ-инфекцией [10]. Эти данные подтверждаются 15-летним опытом применения препарата более чем в 60 странах мира.

По данным сигнального надзора в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг., в России 30% случаев ОРВИ, потребовавших госпитализации, были обусловлены РСВ-инфекцией. При этом дети в возрасте от 0 до 12 мес жизни составили 34,9%, в возрасте 1–2 лет — 21,4% [11]. В другом систематическом обзоре рандомизированных контролируемых клинических испытаний и когортных исследований за 2011 г. показано, что проведение профилактики РСВ-инфекции среди недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед статистически значимо снижает общую смертность в иммунизируемой группе в 4,3 раза, а частоту госпитализаций в связи с РСВ-инфекцией — почти в 3 раза [12]. В ряде стран ведутся регистры пациентов, получавших паливизумаб; анализ сведений из них показывает низкую частоту РСВ-инфекции и ассоциированных с ней госпитализаций среди иммунизированных пациентов [13], что подтверждается и данными отечественных исследователей [14–15].

В настоящее время считается, что важными факторами успеха программ иммунизации является учет всех детей из групп риска, профессиональное консультирование родителей, а также установление потока пациентов для получения первой и последующих инъекций паливизумаба в предназначенных для этого лечебно-профилактических учреждениях [16]. Особое значение имеет консультирование матери и/или родителей/членов семьи ребенка и формирование комплаентности (точного и осознанного выполнения рекомендаций врача) по вопросам профилактики РСВ-инфекции у детей из групп риска [17].

В связи с активным изучением местной специфики РСВ-инфекции в различных регионах России, накоплением эпидемиологических данных, опыта проведения профилактики и иммунизации, особенно в группах высокого риска, анализ опыта применения паливизумаба является своевременным и актуальным. В 2013 г. в Оренбурге и Оренбургской области была инициирована программа иммунизации РСВ-инфекции у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца в эпидемический сезон 2013–2014 гг.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности применения паливизумаба в категории новорожденных группы высокого риска в течение

одного эпидемического сезона в рамках программы профилактики РСВ-инфекции в Оренбурге и Оренбургской области.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 68 детей (30 мальчиков и 38 девочек): 66 — родились на сроке гестации менее 32 нед (26–32 нед; $30 \pm 4,5$ нед), с массой тела при рождении менее 1000 г ($500–1000$ г; 839 ± 152 г); у 2 доношенных новорожденных имело место врожденный порок сердца (1 ребенок), врожденное нарушение ритма сердца, синдром слабости синусового узла (1).

Критериями включения детей в программу было наличие показаний, согласно российской инструкции по медицинскому применению препарата: дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й неделе беременности и ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес (данная терапия может включать в себя дополнительные кислород, системные и/или ингаляционные кортикостероиды, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики); дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми пороками сердца.

Критерием исключения из иммунизации в соответствии с инструкцией была повышенная чувствительность к паливизумабу, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам.

Первое введение паливизумаба проводилось в стационарных условиях в Оренбургском клиническом перинатальном центре недоношенным новорожденным по достижении массы тела 1200 г. Ребенок с врожденным пороком сердца получил первую иммунизацию на 15-е сутки после рождения в период ожидания кардиохирургической коррекции, второй — на 21-е сутки жизни после имплантации водителя ритма. Последующие введения проводились с кратностью 1 раз в 30 дней в условиях отделения второго этапа выхаживания недоношенных или в амбулаторно-поликлинических условиях после выписки домой.

Перед введением препарата родители ребенка информировались о возможности и необходимости проведения профилактики РСВ-инфекции, возможных негативных реакциях на препарат с подписанием информированного согласия на иммунизацию.

На пациента заводилась карта наблюдения, кроме того, был создан регистр, включающий контактные, паспортные, анамнестические, клинические данные и сведения. Для проведения иммунизации в амбулаторно-поликлинических условиях после введения первой инъекции каждого ребенка вносили в регистр детей, получающих паливизумаб. Данные регистра затем передавались в Отдел организации медицинской помощи детям и Управление

фармацевтической деятельностью Министерства здравоохранения Оренбургской области. В выписке ребенка из стационара в разделе рекомендаций указывалась дата последующего введения препарата.

В детской поликлинике участковым педиатром выписывался рецепт в прикрепленную аптеку, которая получала препарат согласно наличию ребенка в регистре. После передачи паливизумаба в детскую поликлинику родители с ребенком в назначенный день приглашались в процедурный кабинет для проведения иммунизации с соответствующей записью в амбулаторно-поликлинической карте. Таким образом, доступ к регистру имели сотрудники Перинатального центра, Управления фармацевтической деятельностью и Отдела организации медицинской помощи детям Министерства здравоохранения Оренбургской области, которые контролировали формирование заявок и получение препарата на каждого конкретного ребенка.

Препарат вводился из расчета 15 мг на 1 кг массы тела в наружную поверхность бедра. Перед каждым последующим введением паливизумаба анализировалась предыдущая реакция на препарат, а также течение послеинъекционного периода, фиксировались нежелательные явления и их возможная связь с препаратом. После введения проводился стандартный осмотр ребенка с регистрацией жизненно важных функций — дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, термометрия. Все дети, получавшие иммунизацию, наблюдались в кабинете катамнеза Оренбургского клинического перинатального центра, на который были возложены функции контроля и оценки эффективности проводимой профилактики.

Результаты и обсуждение

Из 68 детей группы наблюдения, получивших иммунизацию паливизумабом, в неонатальном периоде 39 (57,35%) пациентов находились на аппаратной искусственной вентиляции легких, 27 (39,70%) — получали респираторную поддержку с помощью постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP). Всем детям после рождения вводился сурфактант.

Оценка состояния бронхолегочной системы при рождении установила наличие незрелости легочной ткани (ателектазы легких, респираторный дистресс-синдром) у 52 (73,53%) детей, врожденной и неонатальной пневмонии у 8 (12,9%) и 6 (8,82%) новорожденных соответственно. Наблюдение в динамике выявило формирование бронхолегочной дисплазии новой формы у 49 (72,06%) детей. У 18 (26,47%) детей имела место задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу различной степени тяжести. Поражение ЦНС диагностировано у всех недоношенных новорожденных, при этом внутрижелудочковые кровоизлияния со-

ставили 83,82% ($n=57$), перивентрикулярная лейко-
малация — 25% ($n=17$). Однако гидроцефалия сфор-
мировалась только у 20 (29,41%) детей.

Распределение детей по месту жительства роди-
телей: 26 (38,24%) городских семей и 42 (61,776%)
сельские семьи.

Анализ кратности иммунизации показал, что в
условиях отделения второго этапа выхаживания
недоношенных и кабинета катамнеза однократное
введение паливизумаба получено 46 (68,7%) детьми,
двукратное — 14 (19,4%) и трехкратное — 8 (11,9%).
Дальнейшая иммунизация проводилась в амбула-
торно-поликлинических условиях.

Имело место 2 (2,94%) отказа от дальнейшего
проведения профилактики от семей, проживающих
в сельской местности, в населенных пунктах, отдаленных
от врачебных амбулаторий (дети получили
двукратное введение препарата паливизумаб толь-
ко в условиях Оренбургского клинического перина-
тального центра). Из наблюдения выбыли 2 (2,94%)
ребенка по причине смерти, не связанной с введе-
нием препарата (тяжелое поражение ЦНС).

По области 5 (7,35%) пациентов получили курс
иммунизации, состоявший из пяти инъекций пре-
парата, 19 (27,94%) — из четырех, 15 (22,06%) —
из трех и 25 (36,74%) — из двух инъекций паливизу-
маба. Всего проведено 196 инъекций. Наблюдение
в катамнезе показало прекрасную переносимость
препарата, на фоне введения не выявлено ни одного
случая нежелательного побочного эффекта.

Анализ заболеваемости в группе наблюдения
установил отсутствие не только случаев РСВ-ин-
фекции, но и других острых респираторных забо-
леваний, даже при наличии в семье хотя бы одного
родственника, имевшего признаки вирусной ин-
фекции. В то время как, исходя из представленных
в литературе результатов исследований, без прове-
дения профилактики в группе наблюдения, соглас-
но расчетам В.И. Игнатьевой, можно было ожи-
дать 13 случаев госпитализаций, в том числе 4–5
случаев оказания медицинской помощи в условиях
отделения реанимации и интенсивной терапии,
и 1 летальный исход. Авторами проводился анализ
результатов иммунопрофилактики паливизумабом
в выборке из 189 регистрационных карт, содержа-
щих информацию о детях, получивших от 3 до 5
инъекций препарата [17, 18].

В нашем наблюдении отмечено однократное об-
острение бронхолегочной дисплазии с развитием
bronхообструктивного синдрома у 2 (2,94%) детей
с тяжелым течением данного заболевания. При этом
коррекция терапии позволила купировать патологиче-
ское состояние в амбулаторно-поликлинических
условиях. Зарегистрирован один случай госпитали-
зации по поводу острой кишечной инфекции у ре-
бенка в возрасте 8 мес после окончания пассивной
иммунизации (май 2014 г).

Анализ заболеваемости в стационарных услови-
ях в отделении второго этапа выхаживания недоно-
шенных новорожденных показал отсутствие случаев
возникновения острой респираторной инфекции,
развития бронхообструктивных синдромов, ухуд-
шения состояния детей с бронхолегочной патологи-
ей и перевода их в отделение реанимации и интен-
сивной терапии. Ни один ребенок не был помещен
в отделение реанимации и интенсивной терапии
на фоне введения паливизумаба, так же как не было
ни одного случая применения искусственной вентил-
ляции легких.

Результаты наблюдения, опыт применения па-
ливизумаба, обучение медицинского персонала вве-
дению препарата; информирование о возможности
его сочетания с вакцинацией и проводимой терапией,
принципы отбора детей для включения в про-
грамму, особенности работы с родителями, а также
организационно-методические вопросы профи-
лактики РСВ-инфекции в регионе (Оренбургская
область) включены в программу последипломного
образования врачей неонатологов, педиатров и ин-
фекционистов Института профессионального об-
разования Оренбургского государственного меди-
цинского университета.

Выводы

Пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфек-
ции у детей из групп высокого риска по тяжелому
течению данного заболевания паливизумабом имеет
хорошую переносимость и является эффективной.

В группе наблюдения из 68 детей, имевших фак-
торы риска тяжелого течения РСВ-инфекции, по-
лучивших от 2 до 5 введений паливизумаба, не было
зарегистрировано ни одного случая возникновения
острой респираторной инфекции, в том числе и ре-
спираторно-синцитиальной вирусной этиологии.

Профилактика РСВ-инфекции с проведением
иммунизации как в стационарных, так и в амбулатор-
но-поликлинических условиях (детских поликлини-
ках по месту жительства) эффективна при наличии
четко скоординированной и преемственной деятель-
ности лечебных учреждений и служб организации
здравоохранения, создании единого регистра детей,
получающих паливизумаб, организации обратной
связи с участием в ней родителей и аккумуляцией
всех данных в кабинете (отделении) катамнеза.

Проведение пассивной иммунизации против
РСВ-инфекции в сочетании со стандартными ме-
рами инфекционного контроля в стационарных
условиях позволяет предупредить вспышки острой
респираторной инфекции, утяжеления состояния
пациентов, развития тяжелых форм бронхообструк-
тивного синдрома и перевода детей в отделение
реанимации и интенсивной терапии, что подтвер-
ждает целесообразность и экономическую эффек-
тивность введения паливизумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valkonen H., Waris M., Ruohola A. et al. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy* 2009; 64: 680–686.
2. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 2: 13–20.
3. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 9725: 1545–1555.
4. Karron R.A. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus vaccines. In: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit (eds). *Vaccines*, 6th ed. Elsevier Inc. Saunders, 2012; 1146–1153.
5. Simoes E.A. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847–852.
6. Rodriguez W.J. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1999; 135: 45–50.
7. Welliver R.C., Checchia P.A., Bauman J.H. et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 9: 2175–2181.
8. Hon K.L., Leung T.F., Cheng W.Y. et al. Respiratory syncytial virus morbidity, premorbid factors, seasonality, and implications for prophylaxis. *J Crit Care* 2012; 27: 5: 464–468.
9. Кривицкая В.З. Респираторно-синцитиально вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения. *Вопр соврем пед* 2013; 12: 2: 35–43. (Krivitskaya V.Z. Respiratory syncytial virus: pathogenesis, the strategy of prevention and treatment. *Vopr sovrem ped* 2013; 12: 2: 35–43.)
10. Frogel M.P., Stewart D.L., Hoopes M. et al. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm* 2010; 16: 1: 46–58.
11. Отчет «Мониторинг РВ-вирусной инфекции среди детей 0–2 лет по данным традиционного и сигнального надзора за период с 52-й недели 2012 г. по 17-ю неделю 2013 г. СПб.: ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 2013; 60. (The report «Monitoring of RB-virus infection among children 0–2 years according to traditional signal and supervision for the period of 52 weeks 2012 17 week 2013». SPb.: «Institute of influenza» Russian Health Department, 2013; 60.)
12. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W. et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 5: 580–588.
13. Paes B., Mitchell I., Li A., Harimoto T. et al. Respiratory-Related Hospitalizations following Prophylaxis in the Canadian Registry for Palivizumab (2005–2012) Compared to Other International Registries. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 917068.
14. Овсянников Д.Ю., Шамшева О.В., Корсунский А.А. и др. Эффективность иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска. *Детские инфекции* 2012; 2: 18–22. (Ovsyannikov D. Yu., Shamshev O.V., Korsunsky A.A. and al. The effectiveness of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in risk children. *Detskie infektsii* 2012; 2: 18–22.)
15. Turti T.V., Baibarina E.N., Degtiareva T.A. et al. A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Res Notes* 2012; 5: 484.
16. Кешишян Е.С. Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей из групп риска в первые два года жизни: актуальность, эффективность, вопросы организации. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 58: 3: 101–108 (Keshishyan E.S. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants in the first two years of life: relevance, effectiveness, organizational issues. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2013; 58: 3: 101–108.)
17. Рюмина И.И. Роль консультирования родителей в профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенного ребенка. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 58: 5: 49–54. (Ryumina I.I. Role of counseling parents for the prevention of respiratory syncytial virus infection in a premature infant. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2013; 58: 5: 49–54.)
18. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Реброва О.Ю. и др. Клинико-экономический анализ результатов программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2012/2013гг. в Москве. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10: 6: 9. (Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V., Rebrova O.Yu. et al. A Clinical and economical analysis of the results produced by the program of RSV-infection prophylaxis during the epidemiological season of 2012/2013 in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2013; 10: 6: 9.)
19. Feltes T.F., Sondheimer H.M., Tulloh R.M.R. et al. Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research* 2011; 70: 2: 186–191.

Поступила 20.04.15

Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить
мечты

**СИНАГИС® ОБЕСПЕЧИВАЕТ
НАДЕЖНУЮ ЗАЩИТУ
ОТ РСВ ИНФЕКЦИИ^{1, 2}:**

- недоношенным детям,
рожденным до 35 недели
гестации в возрасте
до 6 месяцев;
- детям с бронхолегочной
дисплазией в возрасте
до 2-х лет;
- детям с гемодинамически
значимыми врожденными
пороками сердца.

¹ Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics. 1998; 102: 531-537.

² Feltes T. F., Cabalka A. K., Meissner H. C., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J. Pediatr. 2003; 143: 532-40

**ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ЭББИ»:**
141400, МОСКОВСКАЯ ОБЛ., Г. ХИМКИ,
УЛ. ЛЕНИНГРАДСКАЯ, ВЛАД. 39, СТР. 5,
«ХИМКИ БИЗНЕС-ПАРК». ТЕЛ.: +7(495) 258-42-77,
ФАКС: +7(495) 258-42-87

RUSYN151208

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ
ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ (НЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ).

Выдающийся ученый Юрий Евгеньевич Вельтищев (к 85-летию со дня рождения)

Последняя треть XX века ознаменовалась бурным развитием науки. Не стала исключением и Медицина. Возникла целая плеяда выдающихся ученых в области медицины и, в частности, педиатрии — А.Ф. Тур, Н.И. Нисевич, В.А. Таболин, А.В. Мазурин, Л.А. Бадалян, Н.С. Кисляк, В.В. Иванова, И.М. Воронцов и многие др. В числе них — ярчайшая личность ученого-педиатра, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика Российской академии медицинских наук, доктора медицинских наук, профессора Юрия Евгеньевича Вельтищева.

Незаурядный ум, врожденная интеллигентность, бесконечное обаяние, многогранность таланта — откуда все эти природные качества, которыми обладал этот необыкновенно скромный, излучающий яркий свет вокруг себя человек?

Родился Юрий Евгеньевич в селе Малынь Крапивинского района Тульской области 28 ноября 1930 г. Известные нам страницы его юности начинаются с 1948 г., когда он уже работал лаборантом в 1-м Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова. В этом же году он поступает на педиатрический факультет 2-го Российского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, который заканчивает в 1954 г.

После окончания института Юрий Евгеньевич работает врачом-педиатром в Объединенной детской больнице г. Егорьевска Московской области.

Именно там он оттачивал грани своего таланта — умение общаться с детьми и родителями, видеть в каждом, даже самом маленьком человечке личность, а в родителях — друзей и единомышленников, постигающих тайну раскрытия внутреннего состояния ребенка. Позже Юрий Евгеньевич убедительно доказывает важность такого подхода в лечении пациентов в Актовой речи в 1980 г. «Достижения и проблемы современной педиатрии». В частности он пишет: «Принято считать, что педиатрия — это вся медицина, смещенная в детский возраст, однако такое определение скрывает специфические особенности, отличающие педиатрию от медицины взрослых. Объектом педиатрии является не только больной, но и, прежде всего, здоровый ребенок, его рост и развитие, биологическая и социальная адаптация, состояние иммунитета.

Нарушения нормального хода этих процессов определяют специфику патологии детского возраста и существование таких заболеваний, которые не встречаются у взрослых, т. е. патологию физического роста и интеллектуального развития, болезни возрастной адаптации, инфекционную и неинфекционную иммунопатологию растущего организма.

Помимо этого, у детей встречаются почти все заболевания взрослых (т. е. «вся медицина»), однако особенности возрастной и индивидуальной реактивности



определяют отличия их симптоматики и течения. Академик Г. Н. Сперанский всегда подчеркивал, что у ребенка слабее выражены специфические признаки болезни, чем у взрослых, что создает определенные затруднения дифференциальной диагностики. Данное обстоятельство вынуждает педиатров значительно чаще, чем терапевтов, использовать инструментальные и лабораторные методы, тем более что субъективные ощущения ребенка врачу часто не известны».

Именно Г.Н. Сперанского Юрий Евгеньевич считал своим учителем, поэтому не случайно его научная деятельность началась в аспирантуре на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством этого выдающегося педиатра.

В 1964 г. Ю.Е. Вельтищев становится доцентом, а в 1968 г. — профессором кафедры госпитальной педиатрии 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. В этот период им были выполнены работы в области клинической биохимии детского возраста, которые до последних дней его жизни являлись сферой его научных интересов. В тот период им были разработаны и модифицированы актуальные для педиатрической практики методики электротермического определения осмотического давления биологических жидкостей, количественного определения инсулина, хроматографии кортикостероидов, количественного определения альдостерона в моче, высоковольтного электрофореза аминокислот, газожидкостной хроматографии высших жирных кислот, количественного определения фосфорорганических соединений и др.

Вспоминает профессор Л.С. Балева:

«Мне посчастливилось познакомиться с Юрием Евгеньевичем в 1964 году, когда мы, члены научного студенческого кружка при кафедре госпитальной педиатрии под руководством моего учителя, светлой памяти В.А. Таболина, с нескрываемым восхищением наблюдали за работой Юрия Евгеньевича на сконструированном (или, может быть, модифицированном) им пламенном фотометре в ЦНИЛе кафедры, расположенной в старинной церквушке Филатовской больницы.

Как вдохновенно он рассказывал о результатах своей работы. Недаром говорят, что студент — это не сосуд, который нужно наполнить, а факел, который надо зажечь. Именно зажигали эти двое выдающихся ученых студентов, именно от них исходили дух творчества и научного вдохновения. И, конечно же, любовь и преданность педиатрии».

В 1969 г. профессор Ю.Е. Вельтишев возглавил Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии (в то время ГНИПИ) Минздрава РСФСР, директором которого был в течение 28 лет.

Благодаря организаторскому таланту, умению видеть перспективные научные направления, Юрий Евгеньевич за относительно короткий период создал одно из крупнейших научных учреждений в педиатрии и детской хирургии в нашей стране. Под его руководством были открыты новые научные и клинические подразделения, лаборатории, отдел ЭВМ-диагностики, построено современное здание института.

Академик Ю.Е. Вельтишев внес большой вклад в разработку и внедрение возрастных характеристик водно-солевого обмена, им были определены типы его нарушений при патологии у детей. Данные, изложенные в монографии «Водно-солевой обмен ребенка», легли в основу принципов регидратационной терапии и являются актуальными до настоящего времени.

При его непосредственном участии в работу института внедрены новые методы исследований:

- тонкослойная и газожидкостная хроматография,
- высоковольтный электрофорез,
- радиоизотопная диагностика.

Следует отметить большой вклад в развитие отечественной педиатрии монографии «Наследственные болезни у детей», написанной совместно с академиками РАМН Л.О. Бадаляном и В.А. Таболиным, которая привела к последующему интенсивному изучению наследственных и врожденных заболеваний в нашей стране. Опыт ранней диагностики и лечения наследственных болезней обмена веществ, накопленный в отделе врожденных и наследственных заболеваний (открытом по инициативе Ю.Е. Вельтишева в 1970 г.), получил обобщение в монографии «Наследственные болезни обмена веществ у детей» (в соавторстве с заслуженным деятелем науки РФ профессором Ю.И. Барашневым).

Юрий Евгеньевич положил начало клинической мембранологии в педиатрии, большое внимание уделял исследованию структуры и функции биомембран, митохондрий.

В возглавляемом им институте впервые в отечественной педиатрии обоснованы методы диагностики и лечения наследственных нефропатий, нарушений почечного канальцевого транспорта, методы прижизненного морфологического исследования почечных биоптатов, включая электронную микроскопию. Эти исследования обобщены в совместной с заслуженным деятелем науки РФ профессором М.С. Игнатовой монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей».

Значение врожденной и тканевой гипоплазии в генезе хронических заболеваний почек нашло отражение в монографии «Болезни почек у детей», написанной в соавторстве с профессором М.С. Игнатовой.

Достижения современной иммунологии, важнейшие нарушения гуморального и клеточного иммунитета представлены в монографии «Иммунология детского возраста» (совместно с профессором Д.В. Стефани), что явилось удачным сочетанием опыта иммунолога и педиатра.

Статьи Юрия Евгеньевича «Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунологическую реактивность детского организма» (Вопросы охраны материнства и детства, 1989, №10) и «Становление иммунной системы», которая отнесена к «верстовым столбам» иммунитета (Врач, 1991, №12) — настольные для педиатров и специалистов разных направлений медицины.

Крупными трудами Ю.Е. Вельтишева стали главы в руководствах по педиатрии: «Врожденные болезни обмена у детей», «Общие вопросы патогенеза и токсикоза; нарушений обмена при желудочно-кишечных заболеваниях у детей» в монографии «Функции надпочечников у плода, новорожденного и детей раннего возраста».

Юрий Евгеньевич Вельтишев является основоположником экологической педиатрии. Он активно разрабатывал формы медицинского обеспечения и методы лечения экологически обусловленных заболеваний.

Он впервые предложил проект рабочей классификации экологически детерминированных заболеваний:

- I. Синдром экологической дезадаптации или общей экотоксической (химической, радиационной) сенсibilизации.
- II. Синдром гиперчувствительности к низким дозам (например, низкодозовая радиационная гиперчувствительность).
- III. Хроническая ксенотоксическая интоксикация.
- IV. Хронические болезни.
- V. Особые социально значимые болезни, состояния и последствия.

Большой интерес для педиатров представляют «Справочник практического врача» (совместно с академиком В.А. Таболиным и доцентом Е.И. Щербатовой), «Справочник по клинической генетике», «Справочник по функциональной диагностике в педиатрии» (в соавторстве с членом-корреспондентом РАМН профессором Н.С. Кисляк) и многие другие.

Проблемы демографии всегда были в центре внимания Ю.Е. Вельтищева. Еще в 1975 г. он впервые в Российской Федерации разрабатывает и возглавляет Республиканскую программу по снижению младенческой (в те же годы детской) смертности, которая была реализована в 10 различных экономико-географических регионах России. Тогда же впервые были использованы средства вычислительной техники для реализации этого выдающегося для того времени проекта.

Под руководством Юрия Евгеньевича разработана программа по совершенствованию системы профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение смертности детей в возрасте до года жизни.

С 1989 по 2000 гг. Ю.Е. Вельтищев — главный редактор журнала «Вопросы охраны материнства и детства» (в 1991 г. переименован в «Российский вестник перинатологии и педиатрии»). На этом посту он сменил Нину Ивановну Нисевич, также одного из известных представителей плеяды ученых-педиатров.

Нужно отметить, что журнал был любимым детищем академика Ю.Е. Вельтищева. Внимательное, скрупулезное оттачивание стиля публикаций, подбор тематики и направления научных статей снискало заслуженный авторитет нашему изданию. И по сей день редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» стремится сохранить эти традиции.

Впервые при Ю.Е. Вельтищеве в состав редакционного совета журнала были введены иностранные ученые, еще в то время, подчеркивая важность расширения границ публикационной активности и научного интереса к журналу за рубежом. В его состав входили профессор Р. Адельман (США), А. Бертолини (Италия), З. Виерсбитцки (Германия), В. Таль (Германия), Я. Пеллар (Польша), Э. Лувсандагва (Монголия). Со всеми этими учеными Юрий Евгеньевич имел научные контакты, встречаясь на различных международных форумах или обмениваясь публикациями.

По инициативе Ю.Е. Вельтищева в течение ряда лет издается цикл лекций, являющихся приложением к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Это издание вызывает пристальное внимание научных сотрудников и, что особенно важно, практических врачей.

В лекции «Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней» (1994 г.) Ю.Е. Вельтищев писал: «Нации, не заботящиеся

о здоровье своих детей, обречены на вымирание — это аксиома. Ничто не может быть принесено в жертву детскому здоровью — ни "больная" экономика с ее главным недугом — инфляцией, ни падение моральных устоев общества. Здоровье детей, всего нарождающегося и подрастающего поколения — основная цель семьи и человеческого общества».

Он заражал своей одержимостью в познании науки и умением уважительно относиться к процессу поиска, формированию и достижению цели научного исследования.

Научные сотрудники, работавшие с Юрием Евгеньевичем, знают, что он не любил слова «изучить», т.к. изучать можно до бесконечности, не любил заглавие научных статей или диссертационных работ «К вопросу...». Он говорил: «Нужно к *Ответу*, а не к *Вопросу*».

К каждой статье, каждой работе сотрудников он относился очень внимательно, заставляя мыслить с позиций врача-педиатра.

Многие рукописи Юрия Евгеньевича, рецензии на статьи, замечания, предложения мы храним как напутствие, доброжелательные рекомендации и, наконец, как учебные пособия. Небольшой пример его рецензии на одну из статей, направленных в журнал:

«Предпосылка статьи неправильная.

Функциональная активность фагоцитов не может быть целью клинического исследования.

Это состояние должно быть привязано к каким-то отклонениям в состоянии здоровья детей.

А если пойти по лабораторному пути, можно представить, сколько статей можно написать в этом ключе (например, функц. моноцитов, функции палочкоядерных, функции тромбоцитов, функции хелперов, супрессоров и т.п.).

Но такая постановка — не для клинического журнала (есть, например, «Лабораторное дело»).

Ю.Е. Вельтищев всю жизнь активно передавал свои знания молодым ученым и врачам. Практически во всех странах СНГ, а также в ряде стран дальнего зарубежья есть его ученики.

Активную научно-организационную деятельность Юрий Евгеньевич всегда сочетал с большой общественной работой, являясь членом бюро ОКМ РАМН, членом Постоянного комитета Международной ассоциации педиатров, членом Европейского общества педиатров-нефрологов, почетным членом научных обществ детских врачей ряда стран Европы и Азии.

Академик Ю.Е. Вельтищев пользовался заслуженным авторитетом среди научных сотрудников НИИ и педиатрических кафедр.

Существовавший долгие годы Научный совет по педиатрии при Ученом совете Минздрава России, который возглавлял Юрий Евгеньевич, был высшей школой для ученых и профессорско-преподавательского состава, на заседаниях которого (в том числе

выездных) обсуждались поистине актуальные проблемы педиатрии, носящие фундаментальный и прикладной характер.

На съездах педиатров его всегда бурно приветствовала педиатрическая общественность. Его знали, глубоко уважали врачи-педиатры во всех, даже самых отдаленных уголках страны. Он критически относился к введению платных услуг в педиатрии, к движению за присвоение звания «Больница, доброжелательная к ребенку». Говоря при этом с возмущением: «Разве может быть детская больница, *неблагожелательная* к ребенку?!»

Его талант многообразен. Обладая энциклопедическими знаниями, Юрий Евгеньевич владел несколькими иностранными языками. Он был блестящий оратор, полемист, внимательный слушатель и отзывчивый человек. Юрий Евгеньевич находился до конца своих дней в постоянном творческом поиске, генери-

руя все новые и новые идеи. Близкие люди знают о его увлечении искусством, в частности живописью.

Он потрясаяще играл на фортепьяно. И тот, кому посчастливилось работать на Кропоткинской улице в Москве, нередко слышали, как из конференц-зала доносятся звуки 5-й сонаты Бетховена в его исполнении.

За заслуги в области здравоохранения Юрий Евгеньевич отмечен государственными наградами: орденами «За заслуги перед Отечеством 3-й степени», «Знак почета», «Дружбы народов», медалью «За доблестный труд».

Но самой большой памятью об этом светлом, преданном отечественной педиатрии, мировой науке человеку является присвоение институту ныне называемому «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» имени этого великого ученого-педиатра.

С любовью и благодарностью коллектив редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»

**Инфекции, кардиопатология и иммунодефицитные состояния:
причинно-следственные связи***(Итоги УПН научно-практической конференции**«Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», май 2015 г.)**А.А. Чебуркин, Л.Н. Мазанкова, А.П. Продеус*

Тема взаимосвязи инфекционных и соматических заболеваний в педиатрии последние годы активно развивается как детскими инфекционистами, так и специалистами всех направлений педиатрической науки и практики. Итоги этой работы на протяжении 8 лет обсуждаются на ежегодных конференциях «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», начало которым было положено в 2008 г., когда сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней РМАПО было предложено объединить силы врачей-инфекционистов и других специальностей для исследования влияния инфекционных болезней на возникновение и течение соматических заболеваний, а также определения особенностей течения инфекционного процесса у детей при наличии различной соматической патологии. Прошедшая 21 мая 2015 г. в ГБОУ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского очередная УПН конференция была организована кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО, кафедрой факультетской педиатрии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедрой педиатрии медицинского факультета РУДН, Департаментом здравоохранения города Москвы. В этом году в тематике конференции был сделан акцент на обсуждении кардиоревматологической патологии, ассоциированной с инфекциями, иммунодефицитных состояний у детей с инфекционными заболеваниями, анализу осложнений и исходов нейроинфекций. При этом инициатива прошлого года — проведение образовательных семинаров для педиатров в рамках непрерывного профессионального образования — была продолжена в виде семинара «Иммунодефицитные состояния у детей с инфекционной патологией».

В пленарном докладе «Анализ работы детской инфекционной городской службы за 2014 г. и предложения по ее перспективному развитию» проф. Л.Н. Мазанкова отметила, что в структуре инфекционной заболеваемости продолжают доминировать грипп и ОРВИ, однако благодаря вакцинации заболеваемость гриппом снизилась в 9,5 раз. Появилась тенденция к снижению числа внебольничных пневмоний, однако остаются актуальными их своевременная диагностика и лечение. Сохраняется также проблема этиологической расшифровки острых кишечных инфекций — только у 24,3% больных верифицируется возбудитель инфекции. Среди этих заболеваний по-прежнему преобладает ротавирусная инфекция, во многих стационарах Москвы диагностируется норовирусная инфекция. В 2014 г. пока-

затель заболеваемости составил 1275,19 на 100 000, что на 10,3% ниже, чем 2013 г., в основном за счет сокращения числа вирусных диарей. Однако наблюдается тенденция к росту заболеваемости бактериальными инфекциями. К положительным тенденциям следует также отнести существенное снижение заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами, соответственно на 44,8 и 21,9%. Существенно снизилась заболеваемость нейроинфекциями — менингококковой (на 41,5%) и энтеровирусным менингитом (в 4,7 раза). В 2014 г. отмечено также снижение заболеваемости некоторыми традиционно «детскими» инфекциями: коклюшем (на 33,6%), эпидемическим паротитом, инфекционным мононуклеозом, гемофильной инфекцией. Однако опасения вызывает рост заболеваемости скарлатиной, токсоплазмозом и особенно — ветряной оспой (2179,77 против 1736,14) и корью (в 1,5 раза, показатель заболеваемости — 15,47 на 100 000). Среди задач развития детской инфекционной службы Л.Н. Мазанкова отметила совершенствование вакцинопрофилактики (поддержание охвата вакцинацией не ниже 96%, внедрение активной иммунизации против ротавирусной инфекции, ветряной оспы, вирусного гепатита А); реорганизацию детских инфекционных отделений в специализированные боксированные отделения, организацию инфекционной службы в многопрофильных детских стационарах и др.

При обсуждении проблем в детской кардиоревматологии М.Г. Кантемирова (доклад «Острая ревматическая лихорадка: от А.А. Киселя до наших дней», РУДН, Медицинский институт, кафедра педиатрии МДГКБ в соавторстве с О.А. Коровиной, Ю.Ю. Новиковой) отметила, что после признания этиологической роли бета-гемолитического стрептококка группы А в генезе острой ревматической лихорадки, внедрения лечения и профилактики препаратами пенициллина заболеваемость во всех странах за 40 лет снизилась более чем в 100 раз. В России продолжается снижение заболеваемости, однако частота развития ревматических пороков сердца среди детей, перенесших острую ревматическую лихорадку, даже имеет тенденцию к увеличению. Были представлены результаты собственных наблюдений 51 ребенка с острой и повторной ревматической лихорадкой. Четкая связь с носоглоточной инфекцией была установлена только у 43% больных. Среди клинических симптомов современного течения ревматической лихорадки авторы отметили наряду с поражением

сердца и суставов высокую частоту хореи (более 40%) а также — анулярной сыпи (9%), что свидетельствовало об активности системного васкулита. В структуре ревмокардита преобладал эндомиокардит (70%). Чаще, чем в предыдущие годы, встречалось сочетанное поражение клапанов сердца; еще одна особенность современного течения ревматического артрита — вовлечение в процесс не только крупных, но и мелких суставов.

В докладе «Этиологическая структура и современные особенности перикардитов у детей» сотрудников кафедры детских болезней РУДН, МДКГБ (Кантемирова М.Г., Коровина О.А., Шокин А.А.) были представлены результаты обследования 86 детей с заболеваниями перикарда. У 65% детей были инфекционные перикардиты, из которых на долю бактериальных приходилось 8%; вирусных, ассоциированных с герпесвирусами и вирусами Коксаки, — 14%; микоплазменно-хламидийных — 11,6% и смешанной этиологии — 7%. Реже — у 7% пациентов — перикардит встречался при системных аутоиммунных заболеваниях. Наиболее тяжелым было течение бактериальных перикардитов, этиология которых представлена стрептококками (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и *H. Influenzae*. При этиотропном лечении рекомендуется учитывать возможность сочетанного инфицирования вирусами, используя наряду с антибиотиками внутривенные иммуноглобулины, препараты рекомбинантных интерферонов и при ассоциации с герпесвирусной инфекцией — ацикловир. Противовоспалительная терапия проводится с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов и при наличии показаний — иммунодепрессантов.

В сообщении «"Внезапная" смерть детей и подростков, вопросы профилактики» (Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Тюлькина С.А.) авторы отметили, что частота внезапной сердечной смерти составляет около 5% всех случаев смерти детей (от 1,5 до 8,0 на 100 000 в год). У новорожденных и детей первого полугодия жизни внезапная сердечная смерть обычно происходит на фоне врожденных пороков сердца, у детей после 1-го года жизни — при наличии миокардита, гипертрофической кардиомиопатии, аномалий коронарных артерий и системы проводимости, неполной хирургической коррекции врожденного порока сердца. Наиболее эффективным скрининговым методом прогнозирования является тщательный анамнез с указанием на смерть молодых родственников, обморочные состояния. Среди продромальных симптомов отмечают боль в груди, синкопальные состояния. Поскольку внезапная смерть часто возникает на фоне ОРВИ, целесообразно учитывать факторы риска, реализующиеся на фоне инфекции: недоношенность, первые 3 мес жизни, тяжелое поражение ЦНС, внутриутробная инфекция, врожденные пороки развития, особенно — сердца и крупных сосудов,

хронические соматические заболевания, длительное применение глюкокортикостероидов и цитостатиков.

В рамках симпозиума, посвященного нейроринфекциям, обсуждались проблемы, связанные с иксодовым клещевым боррелиозом в Москве (Зверева Н.Н., Шакарян А.К.). Отмечено, что заболеваемость клещевым боррелиозом в 2013 г. составила 638 случаев (из них — 54 ребенка), в 2014 г. — 761 (49 детей). Наибольшее число (57%) заболевших жителей Москвы заразились в Московской области. Авторы обратили внимание на то, что у 32,2% детей имелась беззрительная форма клещевого боррелиоза, что затрудняло проведение дифференциального диагноза. Следует учитывать, что вся территория Московской области является эндемичной по клещевому боррелиозу (Карань Л.С. «Лабораторная диагностика иксодовых клещевых боррелиозов»). Кроме того, помимо боррелиоза, иксодовые клещи являются переносчиками эрлихиоза и анаплазмоза. По данным исследований автора, зараженность клещей, сданных на исследование в 2014 г. в лаборатории Москвы и Московской области, боррелиями составила 10%, анаплазмами — 1,7 %, эрлихиями — 0,09%. Проблемы при лабораторной диагностике иксодового клещевого боррелиоза являются наличие серонегативных больных, поздняя сероконверсия, возможность длительной персистенции как IgG, так и IgM-антител, ложноположительные реакции. Наибольшую диагностическую значимость имеет обнаружение антител к антигенам группы OspC при оценке специфических антител класса M и VlsE — класса G.

В докладе «Энтеровирусные инфекции и патология нервной системы» А.К. Шакарян представил новую таксономию энтеровирусов, дал характеристику поражениям нервной системы при энтеровирусной инфекции, представил клинические и лабораторные критерии диагностики.

В ходе образовательного семинара «Иммунодефицитные состояния у детей с инфекционной патологией» А.П. Продеус в докладе «Практические подходы к иммунодефицитам» подчеркнул, что основной функцией иммунной системы является поддержание гомеостаза, иммунологический надзор, а не только обеспечение защитных реакций, как это обычно представляется. Кроме того, вопреки распространенному мнению, нельзя рассматривать адаптивный иммунитет в качестве основной составляющей иммунных защитных реакций. Наоборот, большее значение, особенно у детей младшего возраста, в обеспечении защиты, в частности от инфекций, имеет врожденный иммунитет. Снижение продукции лимфокинов, показателей активности клеточного звена иммунитета, фагоцитоза и активации комплемента у новорожденных и детей раннего возраста следует рассматривать как транзиторное физиологическое состояние. При дефектах гуморального иммунитета отмечаются рецидивирующие инфекции дыхатель-

ных путей, ЛОР-органов, возбудителями которых чаще являются пиогенные бактерии. Клеточные иммунодефициты следует заподозрить при наличии у ребенка рецидивирующих вирусных и грибковых инфекций, при этом могут развиваться онкологические и аутоиммунные заболевания. Лимфадениты, абсцессы с локализацией в различных органах, вызванные каталаза-продуцирующими бактериями, грибковые поражения слизистых оболочек служат индикатором дефектов фагоцитоза. Системные инфекции, менингит сопровождают дефекты системы комплемента; при этом среди возбудителей инфекций преобладают стрептококки, гемофильная палочка, нейссерии, реже — герпесвирусы.

В докладе Т.А. Чеботаревой «Герпесвирусные инфекции — маркеры иммунодефицитных состояний» (Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Хоперскова А.П., Макина Н.П.) отмечено, что актуальность изучения состояния иммунитета при герпесвирусных инфекциях обусловлена их широким распространением, полиморфизмом и атипичностью клинических проявлений. Важно также, что герпесвирусы оказывают непосредственное влияние на клетки иммунной системы. В частности, цитомегаловирусная инфекция вызывает резкое подавление клеточного иммунитета и наиболее тяжело протекает у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе — ВИЧ-инфицированных, реципиентов стволовых клеток и органов, получающих химиотерапию. Отмечается параллелизм активности цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и выраженности снижения уровня Т-лимфоцитов. Приобретенная форма ЦМВ-инфекции имеет широкий спектр клинических проявлений, к которым относятся, в первую очередь, инфекционный мононуклеоз, а также ОРЗ-подобные заболевания, длительный субфебрилитет, интерстициальные пневмония, нефрит, васкулит, кардит, различные воспалительные поражения ЦНС, панцитопения и др. Механизм патогенного воздействия на иммунную систему при инфекции вирусом Эпштейна—Барр принципиально отличается от такового ЦМВ: фиксация антигенов на В-лимфоцитах приводит к активации Т-супрессоров и Т-киллеров с последующим включением механизмов антителозависимого клеточного лизиса, пролиферации цитотоксических лимфоцитов, лизисом инфицированных В-лимфоцитов, способствуя высвобождению вируса и поддержанию инфекционного процесса. Особенностью вируса герпеса 6-го типа является его плеiotропное действие на клетки иммунной системы с нарушением регуляции продукции цитокинов, он обнаруживается также в клетках лимфатических узлов, почек, слюнных желез, головном мозге.

Д.Ю. Овсянников в докладе «Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций?» отметил, что 50—75% всех случаев ОРЗ приходится на часто болеющих детей, однако этот термин не обозначает диагноз,

а является основанием для формирования групп диспансерного наблюдения. Среди вероятных причин частых респираторных инфекций следует учитывать онтогенетические особенности иммунной системы, конституциональные характеристики ребенка, иммунодефициты, атопию, психосоматические нарушения, характер инфекции, экологические факторы. Среди иммунодефицитов как причины частых ОРЗ следует исключать селективный дефицит IgA, однако у большинства часто болеющих первичные иммунодефициты маловероятны, если оценивать возможность обнаружения первичного иммунодефицита, согласно критериям ВОЗ.

При анализе проблемы так называемых «часто болеющих детей» А.П. Продеус отметил, что для решения о назначении профилактики и лечения очень важно определить не только частоту, но и характер заболеваний на основе детального анамнеза. Предпочтительно использование тех препаратов, эффективность и безопасность которых убедительно доказана; следует обращать внимание на то, чтобы иммуномодулирующее средство имело конкретную точку воздействия на определенный компонент иммунной системы и установленный механизм действия. Этим требованиям наиболее полно соответствуют иммуномодуляторы микробного происхождения последнего поколения. Примером может служить рибомунил, эффективность применения которого подтверждена метаанализом, проведенным Cochrane Collaboration.

Продолжением темы использования иммуотропных препаратов в педиатрической практике явился доклад Т.А. Чеботаревой «Патогенетическое лечение вторичных иммунодефицитных состояний с позиции инфекциониста», в котором автор представила обоснование применения иммуномодуляторов при инфекционных заболеваниях на основании результатов собственных исследований. Помимо уже обсуждавшихся возрастных особенностей иммунной системы ребенка, существенное значение в развитии неадекватного течения инфекционного процесса имеет срыв адаптации иммунной системы, причинами которого могут быть как респираторные и другие вирусные, так и бактериальные, протозойные инфекции, гельминтозы. Важно выделить также хронические заболевания ЛОР-органов, экологические факторы, в частности — загрязнение окружающей среды.

В докладе «Вакцинация иммунокомпрометированных детей: мифы и факты» О.А. Петина отметила, что дети с врожденными и приобретенными иммунодефицитными состояниями, включая рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, недоношенные имеют высокий риск инфекционных заболеваний и их осложнений. В последние годы были созданы высокоэффективные, малореактогенные вакцины, применение которых позволило снизить число

противопоказаний этому контингенту пациентов. Решение вопросов вакцинации регламентируется приказом Минздрава России от 21.03.2014 №125н. Тем не менее, до настоящего времени многие врачи не проводят вакцинацию, используя для обоснования так называемые «ложные противопоказания». Следует учитывать, что риск поствакцинальных осложнений в тысячи раз ниже, чем риск осложнений при инфекционном заболевании.

Важной проблемой являются госпитальные инфекции. В докладе М.С. Кашириной прозвучало, что статистические данные о частоте госпитальных инфекций в России (0,7–0,8% на 100 пациентов), скорее всего, не отражают реальной ситуации и являются заниженными. К группе риска этих инфекций относятся больные, получающие химиотерапию при раке, диализ при терминальной стадии почечной болезни, перенесшие сложное хирургическое вмешательство, пересадку органов и костного мозга, а также — новорожденные и пожилые люди. Среди патогенов, вызывающих госпитальные инфекции следует в первую очередь обратить внимание на *Clostridium difficile*, карбопенем-резистентные энтеробактерии, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Дальнейшее развитие темы иммуномодулирующей терапии прозвучало в докладе А.П. Продеуса «Доказательная медицина в практике врача или как не утонуть в море иммуномодуляторов», где автор представил характеристику различных групп иммуномодуляторов, к которым относятся индукторы интерферонов, интерфероны, иммуномодуляторы микробного происхождения, тимические факторы и внутривенные иммуноглобулины. Распространено мнение, что наиболее частым показанием для назначения внутривенных иммуноглобулинов являются тяжелые инфекционные процессы, однако эта область применения относится к числу относительных показаний. Абсолютными являются первичные иммунодефициты, болезнь Кавасаки, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ВИЧ 1-го типа у детей и состояния после трансплантации костного мозга.

Прошедшая конференция, в ходе которой обсуждались наиболее актуальные вопросы, касающиеся не только инфекционных заболеваний у детей, но и взаимосвязи их с соматической патологией, еще раз убеждает в необходимости интеграции знаний детских инфекционистов и врачей разных педиатрических специальностей.

Поступила 17.08.15

Аннотация к «Формулярному руководству по применению лекарственных препаратов в детско-юношеском спорте»

С.О. Ключников, И.Г. Козлов, А.С. Самойлов, Л. А. Балыкова

Изд-во MBP Agency, 2014, 386

В подавляющем большинстве стран мира в системе подготовки профессиональных спортсменов медикаментозная поддержка стала обязательным и весьма значимым компонентом (Мирошникова Ю. В., Самойлов А.С., Ключников С.О. и др., 2012; Балыкова Л.А., Ивянский С.А. и др., 2013). Действительно занятия в профессиональном спорте, любым из его видов, требуют от начинающего спортсмена-юниора колоссального напряжения всего физиологического ресурса его организма, при этом зачастую времени для полноценного восстановления бывает недостаточно. Прогрессивно нарастающее утомление может остаться незамеченным родителями, тренерами и врачами, постепенно приводя к перетренированности или дезадаптации и пограничным состояниям, а затем и к явным срывам адаптационных механизмов в организме юного спортсмена, формированию различных заболеваний. В этих случаях, как правило, возникает необходимость в медикаментозной коррекции, однако далеко не все лекарственные препараты, в силу ряда факторов, могут применяться у юниоров.

Наряду с этим, хорошо известно, что особенности развития организма ребенка, занимающегося спортом, во многом определяют последующие победы или разочарования в спорте высоких достижений. Однако эти особенности столь многогранны, что, несмотря на все достижения мировой науки, они остаются до сих пор недостаточно изученными.

Вынуждены признать, что сегодня в спортивной медицине нет убедительных обобщений по реестру лекарственных препаратов, которые могли бы вооружить врачей методически корректной информацией об особенностях их применения у юниоров. В связи с этим в рамках программы по реализации концепции МБО юниоров сотрудниками ФНКС Спортивной медицины и реабилитации ФМБА России было подготовлено формулярное руководство по применению лекарственных средств, которые могут или, наоборот, не должны использоваться у юниоров.

Данное формулярное руководство содержит подробную информацию о 873 оригинальных и генерических препаратах, необходимых для лечения, профилактики и реабилитации при различных состояниях и заболеваниях у детей и подростков (до 18 лет), профессионально занимающихся спортом. В данном формулярном руководстве не содержится сведений о биологически активных добавках, исключением являются только некоторые витаминно-минеральные комплексы и только при условии их наличия в Государственном реестре лекарственных средств.

Базой для выбора препаратов был «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 № 2199-р (с изм., внесенными распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.07.2012 № 1378-р)). Наряду с этим, учитывались положения и приказы ФМБА по перечню лекарственных средств для СКР, а также официальные источники информации Минздрава России.

Формулярное руководство построено следующим образом. О каждом препарате представлена информация о международном непатентованном названии (МНН) и официально зарегистрированных формах, в которых данное лекарство может применяться в России (таблетки, капсулы, растворы и т.д.). Все приведенные материалы соотнесены с данными WADA (2014). Отдельно вынесена графа о возрастных ограничениях («Применение в педиатрии»), которые даже у одного лекарственного средства могут значительно различаться в зависимости от применяемой формы (таблетка, мазь, спрей и т.д.). Следует особо обратить внимание на тот факт, что некоторые традиционно применяемые в широкой педиатрической практике препараты могут иметь возрастные ограничения, например, нейромультивит. Другим примером может быть магнерот, давно и не без успеха используемый детскими кардиологами. При этом в России препарат зарегистрирован для применения с 18 лет (!), хотя за рубежом (Германия) магнерот разрешен у детей с возраста 1 года.

На основании официально утвержденных Министерством здравоохранения инструкций в формулярном руководстве приведены наиболее значимые для спортивной медицины *показания к назначению* лекарств. Особое внимание уделено *режимам дозирования*, нередко имеющим значительные возрастные особенности. Описаны возможные *побочные проявления* и *противопоказания*.

В специальном разделе «*Примечания и комментарии*» приводится информация, дополняющая сведения о возможности применения лекарственных средств в детском возрасте. В первую очередь, это касается тех препаратов, для которых в России не зарегистрированы показания и/или режимы дозирования для детей и подростков, однако в зарубежных формулярах подобные сведения приводятся (WHO Model List of Essential Medicines for Children; Textbook of Clinical Pediatrics by Springer; British National Formulary for children). По некоторым препаратам приведены сведения на основании опубликованных

результатов двойных, слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований.

В разделе «*Торговые формы*» представлено несколько (как правило, три) названий лекарственных средств. Их выбор был чрезвычайно сложен, так как наряду с оригинальными препаратами на российском рынке присутствует множество генериков, без которых современная практическая медицина по ряду причин обойтись не может (известны оригинальные препараты, число зарегистрированных форм которых насчитывает десятки и даже сотни вариантов). Однако никакие маркетинговые параметры и коэффициенты не могут выполнять функцию объективных критериев выбора для врача. В основу нашего выбора препаратов, с учетом некоторых оговорок, был положен индекс Вышковского, успешно применяемый в течение ряда лет в «Регистре лекарственных средств». Индекс Вышковского — информационный спрос на лекарство, который определяется как отношение количества запросов к описанию определенного бренда к общему числу запросов ко всем брендам в системе RLSNET® за определенный срок, выражается в промиллях. Отдавая предпочтение оригинальным препаратам, в раздел «*Торговые названия*» формулярного руководства дополнительно мы включали 2 — 3 генерика с наибольшим значением индекса Вышковского.

В качестве иллюстрации информации о лекарственных препаратах приведем несколько примеров.

Пример 1. Сальбутамол

Варианты выпуска: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) 0,1 мг/доза, Раствор для ингаляций 1 мг/мл.

ВАДА

Разрешен к применению в спортивной медицине только ингаляционно, требуется оформление запроса на ТИ, информирование АДК о применении. Суточная доза не выше 1600 мкг.

Использование в педиатрии

ДАИ — дети с 2 лет; раствор для ингаляций с 1,5 лет (нет данных о клинической эффективности небулизированного применения сальбутамола у детей моложе 18 мес).

Показания и режим дозирования

ДАИ:

Бронхиальная астма (купирование приступов, компонент длительной поддерживающей терапии). Бронхоспазм, связанный с воздействием аллергена или вызванный физической нагрузкой (предотвращение приступов). Купирование приступа бронхоспазма: 100–200 мкг (1–2 ингаляции). Предотвращение приступов бронхоспазма, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой: 100–200 мкг (1–2 ингаляции) за 10–15 мин. до воздействия провоцирующего фактора. Длительная поддерживающая терапия: до 200 мкг (2 ингаляции) 4 раза в сутки.

Раствор для ингаляций:

Бронхиальная астма (купирование и профилактика приступов), астматический статус (в комплексной терапии). Начальная доза 2,5–5 мг не более 4 ингаляций в сутки.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

С осторожностью: тиреотоксикоз, тахикардия, миокардит, пороки сердца, аортальный стеноз, ишемическая болезнь сердца, тяжелая хроническая недостаточность, артериальная гипертензия, феохромоцитома, декомпенсированный сахарный диабет, глаукома.

Побочные эффекты

Гипокалиемия, аритмии, тахикардия, тремор рук, судороги, головная боль, бессонница, нарушения поведения, парадоксальный бронхоспазм, уртикария и ангионевротический отек.

Торговые названия

Сальбутамол, Вентолин, Вентолин Небулы.

Пример 2. Пропранолол

Формы выпуска: Таблетки 10 мг; 40 мг.

ВАДА

Запрещен в соревновательный период в отдельных видах спорта (класс P2).

Использование в педиатрии

С осторожностью. Безопасность и эффективность применения у лиц до 18 лет не установлены*. (* — наличие дополнительной информации в разделе «комментарии»).

Показания

Артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, синусовая тахикардия (в том числе при тиреотоксикозе), наджелудочковая тахикардия, мерцательная тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, инфаркт миокарда (систолическое артериальное давление более 100 мм рт.ст.), эссенциальный тремор, алкогольная абстиненция (ажитация и дрожание), тревожность, феохромоцитома (вспомогательное лечение), мигрень (профилактика приступов), диффузно-токсический зоб и тиреотоксический криз (в качестве вспомогательного лекарственные средства, в том числе при непереносимости тиреостатических лекарственных средств), симпатико-адреналовые кризы на фоне диэнцефального синдрома.

Противопоказания

Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, неконтролируемая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III степени, артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, феохромоцитома (без одновременного использования альфа-адреноблокаторов).

Побочные эффекты

Синусовая брадикардия, АВ-блокада, усугубление хронической сердечной недостаточности, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, усиление нарушений периферического кровообращения. Повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, яркие сновидения, депрессия, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, тремор, нервозность, беспокойство. Уменьшение секреции слезной жидкости (сухость и болезненность глаз). Тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастриальной области, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаза), изменения вкуса. Заложенность носа, бронхоспазм. Изменение концентрации глюкозы крови (гипо- или гипергликемия). Аллергические реакции: зуд, кожная сыпь, крапивница. Синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, инфаркт миокарда, повышение артериального давления).

Примечания и комментарии

*Некоторые эксперты рекомендуют применение пропранолола:

- для лечения артериальной гипертензии у детей до 17 лет;
- начальная доза 1–2 мг/кг 2–3 раза в сутки с увеличением до максимальной — 4 мг/кг (до 604 мг) 2–3 раза в сутки. *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114;555;*
- для профилактики мигрени у детей:
- от 2 до 12 лет: начальная доза 200–500 мкг/кг 2 раза в сутки, с увеличением до максимальной 2 мг/кг 2 раза в сутки, обычно используемая доза 10–20 мг 2 раза в сутки;
- от 12 до 18 лет: начальная доза 20–40 мг 2 раза в сутки, с увеличением до максимальной 2 мг/кг (120 мг) 2 раза в сутки, обычно используемая доза 40–80 мг 2 раз в сутки.

* *British National Formulary for children*, 2011–2012 (источник информации).

Торговые названия

Анаприлин, Обзидан, Пропранолол.

Пример 3. Эпинефрин

Формы выпуска: Раствор для ингаляций 1 мг/мл.

ВАДА

Запрещен в соревновательный период (класс S6, п.б.) за исключением местного применения (назальное или офтальмологическое) или при совместном применении с местными анестетиками.

Использование в педиатрии

Разрешен к применению.

Показания и режим дозирования

Тяжелая анафилактическая реакция, тяжелый ангионевротический отек.

У детей:

до 6 лет: внутримышечно (в/м) 150 мкг (0,15 мл — использовать шприц с минимальным объемом);
от 6 до 12 лет: в/м 300 мкг (0,3 мл);
от 12 до 18 лет: в/м 500 мкг (0,5 мл);
у детей с низкой массой и в препубертальном периоде — 300 мкг (0,3 мл).

Возможно повторное введение через 5 мин, под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений и функции дыхания (по материалам *British National Formulary for children*, 2011–2012).

Остановка сердца — 0,01 мг/кг (0,1 мл/кг) 1:10,000 внутривенно, доза может быть повторена каждые 3–5 мин. *Pediatric Advanced Life Support Overview. AHA Guidelines for CPR and ECC (2010).*

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипертрофическая obstructивная кардиомиопатия, феохромоцитома, артериальная гипертензия, тахикардия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция желудочков.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, боль в груди, тахикардия и аритмии, гипертензия, тремор, головная боль, гипергликемия.

Торговые названия

Адреналин, Адреналина гидрохлорид-Виал, Эпинефрина гидротартрат.

Пример 4. Тиамин + Пиридоксин + Цианокобаламин

Формы выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 шт.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения у детей не установлены.

Вопрос о назначении препарата детям и режиме дозирования решает невролог.

Показания к применению

Гиповитаминоз и авитаминоз витаминов В₁, В₆, В₁₂. Восстановительный период после перенесенных заболеваний, оперативного лечения, выраженных физических и психоэмоциональных нагрузок. В составе комплексной терапии следующих неврологических заболеваний: полиневропатия различной этиологии; межреберная невралгия; невралгия тройничного нерва; корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника; шейный синдром; плече-лопаточный синдром; поясничный синдром; люмбаишалгия.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость к компонентам препарата.

Побочное действие

В отдельных случаях: тошнота, тахикардия, кожные реакции в виде зуда и крапивницы.

Режим дозирования

Внутрь по 1 таблетке 1–3 раза в сутки. Продолжительность курса определяется индивидуально.

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

Примечания и комментарии

При одновременном применении препарата и леводопы отмечается снижение противопаркинсонической эффективности леводопы. При сочетанном применении с этанолом резко снижается абсорбция тиамина, входящего в состав препарата (уровень в крови может снизиться на 30%). Во время лечения препаратом не рекомендуется прием поливитаминных комплексов, включающих в состав витамины группы В.

Торговые названия

Нейромультивит.

В составлении настоящего формулярного руководства принимали участие ведущие ученые

и специалисты-медики ФНКЦ ЦСМ ФМБА России, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск), Центра спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд Департамента физической культуры и спорта г. Москвы.

Представляемое формулярное руководство по применению лекарственных средств в детско-юношеском спорте — первый в России подобный методический опыт, тем не менее авторы надеются, что данное издание будет полезно не только спортивным врачам, но и всему медицинскому штату спортивных школ, школ Олимпийского резерва и юниорских команд.

Поступила 21.09.15

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2015 г.

Акперова Г.А. Диагностика клинического полиморфизма дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с гипербилирубинемией 3, 67

Аксенова В.А., Севостьянова Т.А. О противотуберкулезной вакцинации новорожденных в современных условиях: значение и проблемы 1, 100

Аксенова М.Е. Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез 2, 22

Алимова И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» 1, 66

Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей 4, 11

Артамонов Р.Г., Паунова С.С., Глазунова Л.В., Поляков М.В., Кириллина С.А., Бусова Е.С., Гаммель Е.Н., Тимина Я.Д. Геморрагический васкулит, осложненный тонко-толстокишечной инвагинацией, у ребенка 5 лет 2, 92

Багомедов Р.Г., Омарова Х.М. Состояние плода и новорожденного при операции кесарева сечения у беременных с тяжелой преэклампсией при использовании различных методов анестезии 6, 38

Баеидилова М.Т., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю., Суменко В.В., Игнатова Т.Н. Энерготропная терапия при синдроме хронической усталости 2, 100

Балашова Е.А., Мазур Л.И. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей 4, 31

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты 4, 6

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС 3, 81

Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Шекина Н.В., Михеева К.Н. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов 6, 48

Баранич Т.И., Артемьева С.Б., Клейменова Н.В., Хавхун Л.А., Влодавец Д.В., Казаков Д.О., Шаталов П.А., Литвинова Е.Б., Шулякова И.В., Брыдун А.В., Глинкина В.В., Сухоруков В.С. Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия) 4, 69

Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А., Косторная И.В. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями 3, 50

Башмакова Н.В., Литвинова А.М., Кузнецова О.А. Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность 1, 93

Беленикин М.С., Жилина С.С., Баринев А.А., Шорина М.Ю., Брюханова Н.О., Магомедова Р.М., Мещерякова Т.И., Петрин А.Н., Демидова И.А., Проконьев Г.Г., Мутовин Г.Р., Притыко А.Г. Аллельный вариант врожденной миопатии Салиха 3, 89

Белоусова Е.Д., Яблонская М.И., Тагирова М.К., Куликова С.Л., Лихачев С.А. Иммунообусловленные эпилепсии у детей 5, 26

Бельмер С.В. Спорные вопросы и реальные ответы о продуктах детского питания 5, 121

Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Золкина И.В., Кулагина Т.Е., Сухоруков В.С. Особенности карнитинового обмена у юных спортсменов 2, 105

Богданова С.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Ревякина В.А., Тарасова О.В., Черняк О.О. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенсibilизации при различных видах вскармливания у здоровых детей 5, 135

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. 1, 27

Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера 3, 104

Будкевич Л.И., Безуглова Т.В., Зайцева Т.В., Астамирова Т.С., Щадчнев А.П., Фирсова М.В. Потенциал вакуумной терапии в лечении новорожденного с тяжелым термическим поражением 4, 115

Булатов В.П., Камалова А.А., Шакирова А.Р., Созинова А.А. Современные рекомендации по ведению детей с функциональным запором 5, 188

Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Сравнительная оценка эффективности различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей 1, 49

Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Первичная профилактика атопического дерматита у детей 5, 21

Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г., Прасолова М.А., Иванов М.К., Сухоруков В.С., Пампура А.Н. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом 2, 87

Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю., Воропаева И.Н., Космович Т.В., Ибрагимова Н.В., Костина Н.Н., Аляева С.Э., Сальникова Т.В., Решетникова О.В. Опыт профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у новорожденных группы высокого риска в Оренбургской области в эпидемический сезон 6, 86

Виноградова И.В., Виноградов Д.А., Емельянова В.С., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Рындин А.Ю., Антонов А.Г., Розенберг О.А. Профилактика бронхолегочной дисплазии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении путем «позднего» введения сурфактанта 5, 55

Волгина С.Я., Асанов А.Ю., Соколов А.А. Современные аспекты диагностики, лечения и наблюдения детей с галактоземией I типа 5, 179

Волгина С.Я., Фаткуллина Р.Г., Глинская Е.С. Галактоземия у детей — редкое наблюдение в практике педиатра 5, 216

Вялова А.А., Гордиенко Л.М., Зыкова Л.С., Гриценко В.А. Применение противовоспалительной терапии при инфекции мочевой системы у детей 6, 66

Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных 3, 45

Грознова О.С., Калачанова Е.П., Леонтьева И.В., Ржевская П.Е. Тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы у больного с синдромом Марфана 2, 95

Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А., Харламов Д.А. Дифференцированный подход к лечению аритмогенных жизнеугрожающих состояний у больных X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса 4, 63

Гулиев Н.Д., Гараева С.З., Рагимова Ш.Ш., Велиева Г.М. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка 5, 51

Гулиев Н.Д., Рагимова Н.Д. Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями 6, 42

Даминова М.А., Сафина А.И., Копорулина М.О. Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях 5, 198

Дементьева Ю.Н. Иммунологические аспекты грудного вскармливания 4, 19

Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга впр за 2006—2012 гг.) 2, 72

Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б.А., Подольная М.А., Шагам Л.И., Полякова А.В., Имянитов Е.Н., Захарова Е.Ю. Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом 5, 113

Дубровская М.И., Боткина А.С., Зубова Т.В., Давиденко Н.В., Ляликова В.Б. Анемия как ведущий симптом при поражении органов пищеварения у детей 5, 127

Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Орехова С.Б. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей 6, 60

Ермолаева Е.И., Виноградова Т.В., Пампура А.Н. Содержание антимикробных пептидов в сыворотке у детей с атопическим дерматитом 4, 89

Заваденко Н.Н. Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике 5, 6

Заваденко Н.Н., Печатникова Н.Л., Симашкова Н.В., Заваденко А.Н., Орлова К.А. Неврологические нарушения у детей с аутизмом 2, 14

Запруднов А.М., Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Богомаз Л.В. Современное состояние детской гастроэнтерологии 2, 6

Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня 6, 15

Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Роль педиатрического постнеонатального наблюдения за недоношенными детьми в оптимизации их развития, соматического здоровья и социальной адаптации 6, 10

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 1, 44

Игнатова М.С., Длин В.В. Роль генетики в развитии детской нефрологии 3, 6

Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Скидан И.Н., К.С. Волохова, Чеганова Ю.В., Дубровина Л.Н., Коновалова О.Н. Пилотное исследование использования продуктов класса ОРГАНИК в питании детей с атопическим дерматитом 3, 98

Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко Н.А. Роль грелина в формировании метаболических нарушений у детей с артериальной гипертензией 1, 54

Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., Говдалюк А.Л., Губка Л.И. Клиническое значение определения эпидермального фактора роста в крови и моче при пиелонефрите у детей 5, 96

Касихина Е.И. Пробиотики в профилактике атопического дерматита и пищевой аллергии у детей 4, 37

Кельмансон И.А. Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения 5, 42

Кешишян Е.С. Недоношенный ребенок: медико-социальные и психолого-педагогические нерешенные вопросы 6, 5

Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей 2, 54

Комарова О.Н., Хавкин А.И. Психогенно обусловленные расстройства приема пищи у детей раннего возраста и способы их коррекции 2, 108

Конь И.Я., Гмошинская М.В., Георгиева О.В., Абрамова Т.В., Куркова В.И., Шевякова Л.В., Байгарин Е.К., Жогова А.А., Соколова А.Г. Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни 4, 125

Корсунский А.А., Розинов В.М., Лазарев В.В., Гаткин Е.Я. Современные организационные формы взаимодействия кафедр медицинских вузов и городских больниц 5, 149

Костоусова Е.В., Захарова С.Ю. Прогнозирование постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца 2, 49

Крыганова Т.А. Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей с дисплазиями соединительной ткани 6, 33

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 1, 104

Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б. Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации 1, 38

Кушнарёва М.В., Юрьева Э.А., Кешишян Е.С. Содержание тяжелых металлов в моче у здоровых новорожденных и детей с перинатальной патологией 2, 37

Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Николаева Е.А. Синдром Барта 5, 33

Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии 3, 26

Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия (болезнь Данона) у двух сибсов 4, 75

Литвинова Н.А., Воронкова А.С., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Тканевые особенности полиморфизмов митохондриальной ДНК 5, 76

Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Плотникова И.В., Мусатова О.В. Распределение аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком 6, 55

Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. Механизмы развития и тяжесть синдрома анемии при хронической болезни почек у детей 3, 31

Львова О.А., Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Кузнецов Н.Н., Ковтун О.П. Факторы семейного, антен- и перинатального анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей 1, 58

Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Кравцова О.А., Нуриева З.Р. Ассоциация полиморфизмов генов TRPV6, CLDN16, SLC26A6 с риском развития нефролитиаза, нефрокальциноза при гиперкальциурии у детей 5, 210

Малаяская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением 6, 73

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Танчук А.И., Крапивина И.А. Динамика показателей сердечно-сосудистого риска у детей с ожирением под влиянием реабилитационного лечения с использованием гидрокинезотерапии 4, 108

Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте 4, 82

Милютин Л.Н., Голубев А.О. Опыт применения Ликопида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей 4, 100

Морозов С.Л., Длин В.В., Слонимская М.М. Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей 5, 92

Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей 3, 37

Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Васильева Т.Г., Шишацкая С.Н. Частота генетических маркеров фолатного цикла у новорожденных с задержкой внутриутробного развития 3, 63

Николаева Е.А. Гетерогенность митохондриальных заболеваний, обусловленных дефектами комплекса I дыхательной цепи 3, 21

Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В., Т.Е. Кулагина, Васина Т.Н., Ставцева С.Н., Глазовский П.Б., Мамедов И.С., Новиков П.В. Диагностическое значение показателя коэнзима Q10 в крови у детей с митохондриальными заболеваниями 5, 71

Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Комарова О.Н., Новиков П.В. Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланиемии 2, 66

Николаева И.В., Царегородцев А.Д. Коклюш: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики 5, 162

Новиков П.В. Гипофосфатазия у детей: проблемы диагностики и перспективы лечения 1, 23

Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В., Ружицкая Е.А., Семенов А.В., Фисенко А.П. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией 2, 78

Переновска П., Стоянова Г., Стратева Т. Антибактериальная активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных муковисцидозом 1, 89

Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии 1, 7

Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Фильчакова О.Н., Буркова Т.В., Кореновский Ю.В. Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных 5, 61

Ружицкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В., Пампура А.Н., Тренева М.С., Сухоруков В.С. Секреция цитокинов при эозинофилии у детей 2, 29

Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков 5, 193

Сандакова Е.А., Капустина Е.Ю., Трефилов Р.Н., Софронова Л.В. Влияние антенатальной йодной профилактики на рост и развитие детей первого года жизни 1, 71

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре 3, 108

Скрипченко Н.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. Комментарии к статье Башмаковой Н.В., Литвиновой А.М., Кузнецовой О.А. «Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность» 1, 99

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 1, 77

Скрипченко Н.В., Пунтусова О.Н., Климкин А.В., Иванова Г.П., Иванова М.В., Конев А.И., Войтенков В.Б. Спинальная мышечная атрофия у ребенка с проявлениями острого вялого паралича 3, 94

Софронов В.В., Волошин А.В., Маврина Е.В., Вафина Р.Р. Содержание микроэлементов (цинк, хром, стронций) в эритроцитах и плазме крови недоношенных новорожденных и их матерей 5, 206

Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Деметьева Е.А., Гурина О.П. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом 5, 85

Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Брегель Л.В. Коронарные фистулы 1, 16

Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК 3, 10

Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В., Митрофанов И.М. Алгоритм прогно-

зирования вероятности развития хронической соматической патологии у подростков с использованием автоматизированных технологий 6, 82

Торбьяк А.В., Ширинская О.Г., Лыкина Г.А., Леонтьева А.А., Пруцкова Е.В., Мелкумян Е.Б. Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Кавасаки 5, 79

Тумаева Т.С., Герасименко А.В., Балыкова Л.А. Постнатальная перестройка центральной гемодинамики у детей, рожденных оперативным путем 1, 32

Тяжеева А.А., Печкуров Д.В. Запор у детей раннего возраста: диетологические и поведенческие аспекты 6, 22

Узунова А.Н., Назарова М.В. Влияние реологических свойств крови на показатели эхокардиографии у новорожденных, перенесших церебральную ишемию 5, 67

Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении 2, 57

Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Пестряева Л.А., Захарова С.Ю. Прогнозирование отставания длины тела в постконцептуальном возрасте 38–40 нед у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела 4, 44

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе 5, 174

Хавкин А.И., Комарова О.Н. Клинико-патогенетические варианты нарушений антропуденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция 4, 119

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Бойчук С.В., Сатрутдинов М.А., Андреева А.А., Любин С.А., Агапова И.В. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций 5, 168

Халилов В.С., Холин А.А., Медведева Н.А., Васильев И.Г., Рассказчикова И.В., Кисляков А.Н., Исмаилова Р.Р., Заваденко Н.Н. Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей 5, 103

Хапченкова Д.С. Этиология и патогенез артериальной гипертензии при коарктации аорты 6, 27

Харитонов Л.А., Ибрафилова О.Е. Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей 5, 143

Царегородцев А.Д., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний 4, 25

Цыпенкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей 5, 14

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом 2, 42

Шарыкин А.С., Трунина И.И., Тележникова Н.Д., Рыбалко Н.А., Карелина Е.В., Ванеева А.М., Кульшьева О.Г., Изимариева Д.В. Различные способы оценки гипертрофии миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией и избыточной массой тела 3, 71

Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 и 2012 гг. 3, 58

Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Орлова Е.В., Яковлева В.Н., Заваденко А.Н. Эпилепсия в амбулаторной нейрорепедиатрической практике: современные подходы к фармакотерапии 4, 93

Яблонская М.И., Новиков П.В., Агапов Е.Г., Золкина И.В., Юрьева Э.А., Харабадзе М.Н. Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша—Найхана и современные возможности терапии 4, 57

Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации 4, 50

ИНФОРМАЦИЯ

“XIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №247 от 28 мая 2014 г. 1, 108

Тезисы XIV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием 4, 133

Научно-практическая конференция «Нейроинфекции у детей», посвященная юбилею заслуженного

деятели науки Российской Федерации, проф. Скрипченко Н.В. 1, 110

Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н., Продеус А.П. Инфекции, кардиопатология и иммунодефицитные состояния: причинно-следственные связи (Итоги УПП научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей, май 2015 г.») 6, 96

Ключников С.О., Козлов И.Г., Самойлов А.С., Балыкова Л.А. Аннотация к «Формулярному руководству по применению лекарственных препаратов в детском и юношеском спорте» 6, 100

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Выдающийся ученый Юрий Евгеньевич Вельтищев (к 85-летию со дня рождения) 6, 92

Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Выдающийся деятель отечественной педиатрии Маслов М.С. (к 130-летию со дня рождения) 5, 152

Шмонин Л.Ф. Педиатрический факультет Ярославского государственного медицинского университета (к 45-летию со дня образования) 5, 156

РЕЦЕНЗИИ

Скоромец А.А. Нейроинфекции у детей. Под ред. Скрипченко Н.В. Санкт-Петербург: Тактик-Студио 2015; 856. 2, 114

ЮБИЛЕИ

Игнатова М.С. (к 85-летию со дня рождения) 1, 5

Кобринский Б.А. (к 70-летию со дня рождения) 1, 6

Николаева Татьяна Никитична 2, 5

Леонтьева И.В. (К 60-летию со дня рождения) 3, 5

Коростовцев Д.С. (к 65-летию со дня рождения) 4, 5

НЕКРОЛОГИ

Памяти С.Н. Страхова 1, 112

Памяти профессора Сотниковой К. А. 3, 113

Памяти профессора Доскина Валерия Анатольевича 3, 114

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
присылаемых в редакцию журнала
«Российский вестник перинатологии и педиатрии»**

Направляя статьи в редакцию, необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, должно прилагаться письмо с просьбой о публикации. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной. Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.
2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, с полуторным интервалом, шрифтом. В редакцию необходимо присылать первые 2 экземпляра (**обязательно приложить электронную версию текста на диске или прислать по электронной почте**).
3. В начале статьи помещается ее название, затем инициалы и фамилии авторов, название учреждения, в котором она выполнена на русском и английском языке.
4. Статья должна содержать все подписи авторов. Обязательно нужно указать фамилии, имена, отчества всех авторов, адреса (с почтовым индексом), адреса электронной почты и телефон, ученые степени и занимаемые должности авторов. Кроме того, необходимо указать официальные адреса учреждений, в котором выполнена работа.
5. Объем оригинальной статьи не должен превышать страниц машинописного текста, объем обзорных статей и лекций может быть увеличен до страниц, включая список литературы.
6. К статье необходимо приложить подробное **резюме**, в начале которого следует полностью повторить фамилии авторов и название статьи. Резюме должно быть информативным, содержательным, компактным (объемом от 100 до 300 слов). Оно должно включать следующие аспекты содержания статьи:
 - предмет, тему, цель работы;
 - метод или методологию проведения работы;
 - результаты работы;
 - область применения результатов;
 - выводы.В конце резюме размещаются 3–5 ключевых слов. Желательно прислать также английскую версию резюме с ключевыми словами.
7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.
8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть выверены и завизированы на полях; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.
9. Сокращения слов не допускается, кроме общепринятых химических и математических символов, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.
10. Специальные термины следует приводить в русской транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.
11. **Таблицы** должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки должны точно соответствовать содержанию боковика и граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте, где необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер. Таблицы и текст не должны дублировать друг друга.
12. **Количество иллюстраций** (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) не должны превышать 6 шт. и быть безусловно необходимыми. Фотографии необходимо присылать контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями.
13. **Подписи к иллюстрациям** даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

14. **Список литературы** должен быть напечатан через 2 интервала, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте в квадратных скобках — [1,2], по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Количество литературных источников в обзоре не должно превышать 60.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

1. Chien Y.H., Lee N.C., Thurberg B.L. et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124: 6: e1116—1125.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д. и др. Субтеломерная делеция у пробанда с врожденными пороками развития и умственной отсталостью. *Цитология и генетика* 2000; 34: 6: 72—74.
2. (Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D. et al. 16q subtelomeric deletion in proband with congenital malformations and mental retardation. *Cytology and Genetics* 2000; 34: 6: 72—74.)

Цитирование книги:

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.А., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Практика, 1996; 410. (Kozlova S.I., Demikova N.S., Semanova E.A., Blinnikova O.E. Hereditary syndromes and medical genetic counseling. Moscow: Praktika, 1996; 410.)
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Под ред. Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Глинбергер. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000; 733. (Allergic diseases: Diagnosis and treatment. Editors R. Patterson, L. Grammer, P. Glinberger. Moscow: GEOTAR Meditsina, 2000; 733.)

Цитирование главы в книге:

1. Rose B.D. Clinical use of diuretics. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, 1994. P. 418 — 446.

Цитирование главы русскоязычной книги:

1. Кунцевич Г.И., Белолопотко Е.А. Цветное доплеровское картирование и импульсная доплерография абдоминальных сосудов. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.М. Никитина и А.И. Труханова. М.: Медицина, 1998; 297—329. (Kuntsevich G.I., Belolapotko E.A. Color and pulsed Doppler imaging of abdominal vessels. Editors Yu.M. Nikitin and A.I. Trukhanov. Moscow: Meditsina, 1998; 297—329.)

Цитирование Web-ссылки:

1. <http://www.mitomap.org/>
2. Scaglia F. Long-Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency. <http://emedicine.medscape.com/article/945857-overview>

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Не следует присылать в редакцию статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал. В исключительных случаях воспроизведение опубликованной статьи возможно только с разрешения соответствующего издания.

***Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами,
возвращаются авторам без рассмотрения.***

Статьи следует направлять по адресу:

125412 Москва, ул. Талдомская, дом 2,
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.
Редакция журнала «Российский вестник
перинатологии и педиатрии»
Тел.(495)483-9549,
e-mail: redakciya@pedklin.ru

Эреспал®

фенспирид



Проверенное противовоспалительное средство

Рег. уд. П № 012547/02-280610 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П № 012547/01-070410 (Эреспал таблетки)

- ✓ **Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии***
- ✓ **Уменьшение отека и гиперсекреции***
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса***
- ✓ **Высокая эффективность при сухом и влажном кашле¹**
- ✓ **Взрослым: 1 таблетка 3 раза в день**
- ✓ **Детям старше 2-х лет: сироп 2 мл/кг в день**

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРЕСПАЛ®

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит фенспирида гидрохлорид – 80 мг. 100 мл сиропа содержат фенспирида гидрохлорид – 0,2 г. **Показания:** Заболевания верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше и гриппе; при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем, когда показана стандартная антибиотикотерапия. Отит и синусит различной этиологии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активному веществу и/или какому-либо из компонентов препарата. **Таблетки:** детский возраст до 18 лет (для лечения детей и подростков до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп). **Сироп:** детский возраст до 2 лет. **Беременность и лактация:** Прием препарата во время беременности не рекомендуется. Не следует применять Эреспал® во время грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** **Таблетки:** **Взрослым:** по 1 таблетке 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 240 мг. **Сироп:** **Взрослые и подростки:** От 3 до 6 столовых ложек сиропа (45 – 90 мл) в сутки, принимать перед едой. **Дети от 2 лет:** Рекомендуемая доза 4 мг/кг/сутки; масса тела до 10 кг: от 2 до 4 чайных ложек сиропа в сутки (или 10 – 20 мл), можно добавлять в бутылочку с питанием; масса тела больше 10 кг: от 2 до 4 столовых ложек сиропа в сутки (или 30 – 60 мл), принимать перед едой. **Побочное действие:** Часто: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии. Редко: умеренная тахикардия, выраженность которой уменьшается при снижении дозы препарата, сонливость, зрительная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фиксированная пигментная эритема. **Неустойчивой частоты:** ощущение сердцебиения, гипотензия, возможно связанные с тахикардией, диарея, рвота, головокружение, астения, повышенная утомляемость, кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Риск развития реакций повышенной чувствительности на краситель Сансет желтый S, входящий в состав препарата. **Передозировка.** **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется применение препарата Эреспал® в сочетании с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, или совместно с алкоголем. **Особые указания:** **Таблетки:** Для лечения детей и подростков до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп. **Сироп:** В состав препарата входят парабены (парагидроксибензоаты), вследствие чего прием данного лекарственного средства может провоцировать развитие аллергических реакций, в том числе отсроченных. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что Эреспал® сироп содержит сахарозу (1 ч. ложка – 3 г сахарозы = 0,3 ХЕ; 1 ст. ложка – 9 г сахарозы = 0,9 ХЕ). **С осторожностью:** **Сироп:** Пациенты с непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, дефицитом сахаразы/изомальтазы (из-за присутствия сахарозы в составе Эреспал® сиропа), пациенты с сахарным диабетом (из-за присутствия сахарозы в составе Эреспал® сиропа). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами:** Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии сонливости при приеме препарата Эреспал®, особенно в начале терапии или при сочетании с приемом алкоголя. **Фармакологические свойства:** Противовоспалительная и антибронхоконстрикторная активность фенспирида гидрохлорида обусловлена уменьшением продукции ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно фактора некроза опухолей α (ФНО- α), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма. Ингибирование фенспирида гидрохлоридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется его H₁-антигистаминным действием, т.к. гистамин стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг. По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция: Сироп 2 мг/мл. По 150 мл сиропа в пластиковом флаконе (ПВХ) коричневого цвета с пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку. При производстве на ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия: Сироп 2 мг/мл. По 150 мл или 250 мл сиропа в пластиковом флаконе (ПВХ) коричневого цвета с пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Коровина Н.А. Клиническая фармакология и терапия, №5, 2001.

Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054 Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ